

SÉRIE A, N° 2526
N° D'ORDRE :
3398

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques J. PANOUSE

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES *o*-DIHYDROPYRIDINES ET
DES TÉTRAHYDRO-1.2-5.6 PYRIDINES N-SUBSTITUÉES.

2^{me} THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 mai 1952 devant la Commission d'examen.

MM. DUPONT.... *Président.*
AUBEL..... } *Examineurs.*
WIEMANN.. }
SANNIÉ..... *(Invité).*

BERGERAC

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU SUD-OUEST (H. TRILLAUD ET Cie)

1955

1^{re} THÈSE : CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES *o*-DIHYDRO-PYRIDINES ET DES TÉTRAHYDRO-1.2 - 5.6 PYRIDINES N-SUBSTITUÉES.

2^e THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

SÉRIE A, N° 2526

N° D'ORDRE :

3398

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques J. PANOUSE

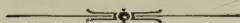
1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES *o*-DIHYDROPYRIDINES ET
DES TÉTRAHYDRO-1.2-5.6 PYRIDINES N-SUBSTITUÉES.

2^{me} THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 mai 1952 devant la Commission d'examen.

MM. DUPONT.... *Président.*

AUBEL..... } *Examineurs.*
WIEMANN.. }
SANNIÉ..... *(Invité).*



BERGERAC

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU SUD-OUEST (H. TRILLAUD ET Cie)

1955

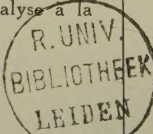
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. A. CHATELET

PROFESSEURS

G. JULIA T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	FAVARD T	Mécanique générale.
A. DENJOY T	Théorie des Fonctions.	COULOMB T	Physique du Globe.
L. LUTAUD T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M ^{lle} COUSIN T	Biologie animale (P.C.B.).
E. DARMOIS T	Enseignement de Physique.	CHRÉTIEN T	Chimie minérale.
Robert LÉVY ... T	Physiologie comparée.	P. DRACH T	Zoologie.
M ^{me} RAMART-LUCAS T	Chimie organique.	KASTLER T	Physique.
FOCH T	Mécanique physique et expérimentale.	CHATELET T	Arithmétique et théorie des nombres.
PAUTHENIER T	Electrotechnique générale.	EPHRUSSI T	Génétique.
DE BROGLIE T	Théories physiques.	WURMSER T	Biologie physico-chimique.
JOB T	Chimie générale.	BAUER T	Chimie - Physique.
PRENANT T	Anatomie et Histologie comparées.	RIVIÈRE T	Géologie (P.C.B.).
COMBES T	Physiologie végétale.	GAUTHERET T	Biologie végétale (P.C.B.).
GARNIER T	Géométrie supérieure.	LUCAS T	Physique.
PÉRÈS T	Mécanique des fluides et applications.	A. THOMAS ... T	Evolution des êtres organisés.
LAUGIER T	Physiologie générale.	ARNULF T	Optique appliquée.
TOUSSAINT T	Technique aéronautique.	Max MORAND .. T	Physique.
M. CURIE T	Physique (P.C.B.).	SOLEILLET T	Physique.
G. RIBAUD T	Hautes températures.	FORTIER T	Mécanique expérimentale des fluides.
CHAZY T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	DANJON T	Astronomie.
CROZE T	Physique théorique et physique céleste.	FROMAGEOT ... T	Chimie biologique.
DUPONT T	Théories chimiques.	LAPORTE T	Physique générale et Radio-activité.
VALIRON T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	JANET T	Mathématiques générales.
BARRABÉ T	Géologie structurale et géologie appliquée.	PETIT T	Biologie maritime.
VAVON T	Analyse et mesures chimiques.	QUENEY T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
G. DARMOIS T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GALLIEN T	Biologie animale (P.C.B.).
Jacques BOURCART T	Géographie physique et géologie dynamique.	EICHORN T	Biologie végétale (P.C.B.).
AUBEL T	Chimie biologique.	DE CUGNAC T	Biologie végétale (P.C.B.).
M ^{me} JOLIO-CURIE . T	Physique générale et Radio-activité.	M ^{lle} CAUCHOIS . T	Chimie - Physique.
PLANTEFOL T	Botanique.	THELLIER T	Physique du Globe.
CABANNES T	Recherches physiques.	AUDUBERT T	Electrochimie.
GRASSÉ T	Evolution des êtres organisés.	L'HÉRITIER ... T	Génétique.
PRÉVOST T	Chimie organique.	GRIVET T	Radio-électricité.
BOULIGAND T	Application de l'analyse à la Géométrie.	PONCIN T	Mécanique des fluides.
CHAUDRON T	Chimie appliquée.	THIRY T	Mécanique appliquée.
WYART T	Minéralogie.	DUBREIL T	Mathématiques générales.
TEISSIER T	Zoologie.	QUELET T	Chimie (P.C.B.).
MANGENOT T	Biologie végétale.	CAGNIARD T	Géophysique appliquée.
P. AUGER T	Physique quantique et relativité.	CHAMPETIER ... T	Chimie appliquée.
MONNIER T	Physiologie générale.	CUVILLIER T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PIVETEAU T	Géologie.	JUNG T	Pétrographie.
ROCARD T	Physique.	TRILLAT T	Physique (P.C.B.).
H. CARTAN T	Mathématiques (E. N. supérieure).	WIEMANN T	Chimie (P.C.B.).
SCHAEFFER T	Physiologie des fonctions.	LICHNEROWICZ .. T	Mathématiques générales.
LAFFITTE T	Chimie générale.	JACQUINOT T	Physique (P.C.B.).
		VASSY T	Physique de l'atmosphère.
		DESTOUCHES ... T	Théories physiques.
		M. PRUVOST ... T	Géologie.
		AMIEL T	Chimie (P.C.B.).
		HOCART T	Minéralogie.
		MACHEBŒUF T	Microbiologie.
		J.-P. MATHIEU .. T	Physique (P.C.B.).
		COUTEAUX T	Biologie animale (P.C.B.).
		MAY T	Biologie animale (P.C.B.).

Secrétaire Ch. MONIER



A MONSIEUR G. DUPONT

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE,
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES,

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous a fait
l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR E. AUBEL
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MONSIEUR J. WIEMANN
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES

Témoignage de reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Le sujet principal de cette thèse représente l'aboutissement d'une série de recherches, liées intimement entre elles, bien qu'en apparence assez éloignées les unes des autres.

Ainsi, c'est parce que M. le Chanoine PALFRAY nous avait donné à étudier la composition chimique du tabac, que nous avons cherché à déceler dans cette plante un complexe glucocalcoïdique ; et, ayant préparé par synthèse une combinaison glucosidique de la nicotine, nous avons voulu en déterminer la structure. Cela nous a conduit à étudier les *o*-dihydropyridines et les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées.

En fait, les recherches entreprises se scindent en deux parties bien distinctes :

- 1) étude des combinaisons glucosidiques de la nicotine ;
- 2) étude proprement dite des *o*-dihydropyridines et des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées.

Pour des raisons d'ordre pratique, chacune de ces deux parties est d'ailleurs traitée d'une façon complètement indépendante, et nous devons signaler en particulier l'existence de deux introductions avec le plan détaillé des recherches entreprises (p. 11 et p. 49), et de deux index bibliographiques (1^{re} partie p. 44, 2^{me} partie p. 92).

Avant d'exposer ces travaux, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont permis de les mener à bien. Tout d'abord nous adressons un souvenir ému et reconnaissant à la mémoire de M. le Chanoine L. PALFRAY, qui a guidé nos premières recherches en chimie organique. Il fut pour nous un exemple de haute conscience professionnelle par sa grande compétence et son amour du travail bien fait. Nous avons

cruellement ressenti le vide causé par sa disparition soudaine en 1947.

Nous ne saurions suffisamment remercier M. Ch. SANNIÉ, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, de nous avoir accueilli dans son laboratoire peu après le décès de M. le Chanoine PALFRAY. Il nous a donné toutes les possibilités matérielles pour continuer les recherches entreprises, bien que le sujet initial n'ait pas été choisi par lui. Son érudition, ses remarquables facultés d'adaptation aux problèmes les plus divers, son dynamisme, ont toujours été pour nous un sujet d'admiration. Très rapidement, il nous accorda généreusement sa confiance et a continué près de nous l'œuvre de formation scientifique ébauchée par le Chanoine PALFRAY. L'intérêt constant qu'il a manifesté pour notre travail, les conseils avisés qu'il nous a prodigués chaque jour durant cinq ans nous ont été d'un précieux secours pour mener à bien nos recherches.

Nous adressons également nos remerciements aux chercheurs de son laboratoire, unis dans une communauté sympathique dont tous les membres ont toujours facilité au maximum notre tâche, avec une gentillesse qui ne s'est jamais départie. En nous excusant de ne pouvoir les citer tous, nous témoignerons notre gratitude particulière à M. M. FRÈREJACQUE, sous-directeur, dont nous avons souvent mis à contribution la grande compétence. M. F. MATHIS, assistant, a toujours fait l'impossible pour nous procurer dans les délais les plus brefs le matériel et les produits nécessaires à nos travaux. Nous exprimons à ce camarade serviable et dévoué nos remerciements les plus chaleureux. Nous sommes également reconnaissant à MM. S. VERTALIER et N. KATKOFF d'avoir effectué de nombreuses microanalyses avec une conscience professionnelle remarquable. L'aide technique de M^{lle} J. CLAUDE nous a été précieuse pour quelques manipulations particulièrement laborieuses. Enfin M. H. LAPIN, docteur ès sciences, nous a enseigné de nombreuses techniques opératoires et nous a donné très souvent des conseils éclairés. Nous adressons nos remerciements les plus sincères à ce chercheur dont la grande compétence est masquée par une extrême modestie.

Nous n'aurons garde d'oublier tous ceux qui, en dehors du laboratoire, nous ont apporté une aide efficace.

Ainsi le Centre National de la Recherche Scientifique nous a attribué une allocation pour toute la durée de ces recherches.

Nous remercions cet organisme de sa générosité et nous exprimons notre gratitude à tous ceux qui ont soutenu notre candidature lors des renouvellements successifs.

La Régie Autonome des Tabacs et M. l'Inspecteur Général PALU se sont toujours montrés généreux à notre égard en nous procurant d'importantes quantités de tabac et de nicotine, et en acceptant de publier dans les Annales de l'Institut Expérimental du Tabac de Bergerac la première partie de cette thèse. Nous leur en sommes très reconnaissant et nous remercions à cette occasion MM. ARDITTI et CUZIN, Directeurs du Service de Recherches, qui nous ont toujours accueilli avec la plus grande amabilité et nous ont prodigué de précieux conseils.

Nous remercions également la maison RHÔNE-POULENC et M. le Professeur R. PAUL, qui nous ont procuré gracieusement plusieurs produits indispensables à nos recherches.

Sur un autre plan, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à M. le Professeur Y. RAOUL pour le réconfort moral et les conseils avisés qu'il nous a prodigués dans les périodes où nous nous laissions aller au découragement, et à M. S. SABETAY qui a toujours suivi avec intérêt nos recherches.

Nous ne saurions oublier que nos premiers travaux de chimie organique ont été effectués dans le laboratoire actuellement dirigé par le R. P. MASTAGLI, qui nous a toujours réservé le meilleur accueil. Nous avons noué à l'INSTITUT CATHOLIQUE DE PARIS des relations cordiales avec plusieurs chercheurs qui ont témoigné un intérêt constant à nos recherches. C'est pour nous un agréable devoir de les remercier ici.

Enfin celui qui présente ce travail est heureux de dire à sa femme combien il a apprécié sa collaboration agissante et soutenue. Par ses connaissances techniques, par ses conseils judicieux, par son aide matérielle efficace, elle a grandement facilité notre tâche et nous tenons à lui exprimer ici notre affectueuse reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

COMBINAISONS GLUCOSIDIQUES DE LA NICOTINE

INTRODUCTION

A l'origine de ce travail, nous nous étions proposé de préparer par synthèse des combinaisons glucosidiques de la nicotine en vue de les comparer éventuellement à la « tabacine », principe glucocalcoïdique soi-disant isolé du tabac par BARBIERI et dont nous avons par ailleurs été amené à infirmer l'existence.

Nous avons réussi à fixer l'acétobromoglucose sur la nicotine et nous avons pu isoler de la sorte, après une purification par voie physique très laborieuse, une combinaison glucosidique acétylée de cet alcaloïde, pure pour l'analyse, mais non cristallisée. Ultérieurement nous avons simplifié la purification du produit brut de cette réaction en utilisant des méthodes chimiques. Nous avons ainsi obtenu à l'état de reineckate cristallisé le dérivé désacétylé de la combinaison précédente.

Nous avons étudié la structure de ces combinaisons glucosidiques : ce sont des sels de nicotinium quaternaires dans lesquels le reste sucré est fixé sur l'azote pyridinique de la nicotine. Ces composés sont, à notre connaissance, les premières substances « glucoalcaloïdiques » où la liaison entre la base et l'ose s'effectue par l'intermédiaire d'un atome d'azote tertiaire. Ils présentent des

analogies indéniables avec les codéhydrases ; en particulier, ils sont réduits par l'hydrosulfite de sodium en donnant naissance à une coloration orangée transitoire, puis à un dérivé de l'*o*-dihydropyridine (*) que nous n'avons pu isoler à l'état de pureté malgré nos efforts.

Au cours de ce travail, nous avons utilisé la méthode de décomposition des reineckates par le chlorure mercurique, que nous avons mise au point antérieurement. Celle-ci s'est révélée fort utile pour la purification du « glucoside de la nicotine ». Aussi sera-t-elle exposée succinctement dans cette première partie dont voici le plan :

Chapitre I. — La « Tabacine » de BARBIERI.

Chapitre II. — Combinaisons glucosidiques synthétiques de la nicotine : essais préliminaires.

Chapitre III. — Combinaison de la nicotine avec l'acétobromoglucose.

Chapitre IV. — Étude des reineckates de nicotine et de pyridine.

Chapitre V. — Purification par voie chimique de la combinaison glucosidique de la nicotine. Isolement du dérivé désacétylé.

Chapitre VI. — Structure des combinaisons glucosidiques de la nicotine.

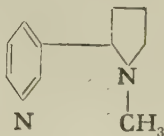
Chapitre VII. — Conclusions générales.

* Voir note 1, page 49

CHAPITRE PREMIER

LA « TABACINE » DE BARBIERI

La nicotine est un alcaloïde bitertiaire, possédant un noyau pyridinique et un noyau N-méthylpyrrolidinique, associés en 3-2' (formule I).



I

On admet qu'elle existe dans la feuille de tabac à l'état de sels organiques, principalement malates et citrates (11 et 33). Cependant, d'après N.-A. BARBIERI (5), le véritable principe du tabac non fermenté est un « glucoside azoté » acide, de saveur caustique et irritante : la « tabacine », et « la nicotine doit être considérée comme un produit de dédoublement obtenu par une action prolongée, intense, et à chaud, de la potasse (ou de la chaux ou de la magnésie) sur le résidu d'un extrait alcoolique de tabac, ou sur le tabac sec ».

Aucun travail ultérieur n'est venu confirmer ou infirmer les vues de BARBIERI ; aussi avons-nous entrepris de nouveau cette étude.

Nous avons effectué nos recherches sur deux variétés de *Nicotiana tabacum*, Solanacées, d'origine botanique bien définie, exemptes de tout croisement ; d'une part, un tabac de Kentucky titrant 6,2 pour cent en nicotine (1), et d'autre part, un tabac de pays, variété P. 11, titrant 3,7 pour cent en nicotine.

Nous ne décrirons pas dans le détail l'extraction de la « tabacine » puisque le protocole opératoire est développé dans le mémoire de BARBIERI (5) et a été suivi le plus fidèlement possible.

En voici brièvement le *principe*. Il s'agit d'une extraction par

(1) Les recherches de BARBIERI avaient été effectuées sur une variété de ce type.

solvants sans qu'intervienne aucun moyen chimique d'analyse immédiate ; la « tabacine » se trouve dans la fraction soluble dans l'eau et dans le mélange alcool à 95°-éther ; mais elle est insoluble dans l'éther seul et dans le chloroforme.

Les principales manipulations sont les suivantes :

1° *Récolte et stabilisation.*

Les feuilles récoltées en septembre ont été séchées à l'air durant trois mois ; puis avant que la fermentation ne commence, elles sont coupées en lanières et stabilisées par immersion dans un mélange d'alcool-éther, qui sert à l'extraction (2,100 kg. de feuilles dans dix litres d'alcool à 95° et six litres d'éther).

2° *Extraction à l'alcool-éther.*

On effectue un épuisement par contact à froid. On renouvelle le solvant tous les cinquante jours environ. Il faut faire sept épuisements pour que le liquide d'extraction ne soit plus coloré.

3° *Concentrations et lavages.*

Les solutions éthéroalcooliques obtenues contiennent de l'eau (eau physiologique des cellules et eau d'hydratation de l'alcool) ; on évapore les solvants au bain-marie ; on filtre et on décante les précipités qui se forment au cours des évaporations successives pour ne conserver que la fraction aqueuse résiduelle. Cette dernière est concentrée en un sirop épais. Celui-ci est épuisé à l'éther, puis repris par 300 cm³ d'eau distillée ; on filtre et agite avec du chloroforme. La solution aqueuse décantée contient, d'après BARBIERI, la « tabacine ».

Purification de la « tabacine » : on décolore grossièrement au noir animal la solution ci-dessus, puis on l'évapore sous vide sans dépasser 20° ; le résidu est repris par l'alcool absolu bouillant ; on élimine ainsi un mélange de sels minéraux (chlorure d'ammonium avec un peu de chlorure de potassium) ; on évapore le filtrat sous pression réduite avec un capillaire renversé ; puis on le sèche sous haut vide en présence de potasse, jusqu'à poids constant ; (74 gr. pour le tabac P. 11, et 163 gr. pour le tabac de Kentucky).

Certaines *propriétés physico-chimiques* de ces produits apparais-

sent différentes de celles décrites par BARBIERI dans son Mémoire. Ainsi :

1° Sous l'action des bases alcalines et alcalino-terreuses, à chaud, il y a bien décomposition et formation de nicotine, mais pas de dégagement d'ammoniac.

2° La lessive de potasse à 2% devrait décomposer rapidement à froid la « tabacine » en donnant du « tabacol », extractible à l'éther ; en fait, dans les conditions indiquées, l'éther n'enlève que peu de substances basiques et celles-ci sous l'action prolongée des bases à chaud ne libèrent pas d'ammoniac.

3° Il n'a pas été possible de déceler la présence d'un sucre par réduction de la liqueur de FEHLING, soit avant, soit après traitement aux alcalis ; on observe des précipités par le réactif, mais pas de formation d'oxydure de cuivre.

4° Au lieu d'« acide tabacinique » non défini, la « tabacine » cède à l'éther à pH 3 un mélange d'acides à odeur valérianique intense (1). Contrairement aux affirmations de BARBIERI (5), les acides-alcools ou l'acide oxalique rentrent pour une forte proportion dans ce mélange ; les réactions de BERG et d'UFFELHMANN sont en effet nettement positives.

D'un autre côté, BARBIERI n'a préparé aucun *dérivé caractéristique* des produits qu'il décrit. Aussi avons-nous effectué les manipulations suivantes :

1° Une petite quantité de « tabacine », en provenance des deux variétés de tabac étudiées, est transformée en *picrate*. Après simple lavage sans recristallisation, celui-ci fond à 214° (Maq.), et après mélange avec du picrate de nicotine pure (F. 224°), le point de fusion s'est élevé à 219°.

2° Les bases de la « tabacine » sont intégralement précipitées à l'état de *reineckate* : celui-ci est décomposé par la méthode au chlorure mercurique (voir Ch. IV). Dans la liqueur limpide des chlorures régénérés, on ne peut déceler la présence de sucre et seule la nicotine est mise en évidence.

(1) Probablement l'acide méthyl-3 valérianique dont nous avons antérieurement signalé l'existence dans la feuille de tabac (96).

CONCLUSIONS

Des expériences précédentes, on peut déduire que la « tabacine » est constituée par un mélange de sels organiques de nicotine accompagnés de résines et de sels minéraux, en particulier par CINH_4 .

Ceci confirme l'opinion généralement admise sur l'état de la nicotine dans le tabac (11 et 33).

CHAPITRE II

COMBINAISONS GLUCOSIDIQUES SYNTHÉTIQUES DE LA NICOTINE.

ESSAIS PRÉLIMINAIRES

Pendant le cours des recherches exposées au chapitre premier, nous avons essayé de préparer par synthèse un dérivé glucosidique de la nicotine ; nous pensions le comparer à la « tabacine » si les travaux de BARBIERI avaient été confirmés.

Or, *l'union directe du glucose et de la nicotine est a priori impossible à réaliser, puisqu'il n'existe pas, dans la molécule de cet alcaloïde, d'atome d'hydrogène particulièrement mobile.* Effectivement, on retrouve la nicotine et le glucose inaltérés lorsqu'on essaye de combiner ces substances en s'inspirant des techniques proposées par KUHN et BIRKOFER pour la préparation des N—glucosides d'amines primaires et secondaires (66).

On mélange sous azote des quantités équimoléculaires de nicotine (1) et de glucose. On opère en présence d'eau ou en milieu anhydre, avec ou sans catalyseurs (CINH_4 , ClH concentré), en prolongeant les expériences plus ou moins longtemps et à des températures variables. Mais dans aucun cas, il n'y a eu combinaison, et si on observe parfois la formation de résines non azotées, le plus souvent, la nicotine et le glucose se retrouvent intacts à la fin de la manipulation.

D'un autre côté, on sait que les amines tertiaires sont capables dans certaines conditions de se combiner avec les aldéhydes et les cétones ; nous avons pensé qu'entre la nicotine et le glucose pris

(1) Il s'agit de L-nicotine purifiée, par la méthode de RATZ (95) et conservée en ampoules scellées sous azote.

sous sa forme aldéhydique des réactions de ce type pouvaient se produire. Au préalable, nous avons essayé de combiner la nicotine avec les aldéhydes et les cétones.

COMBINAISONS DE LA NICOTINE
AVEC LES ALDÉHYDES ET LES CÉTONES

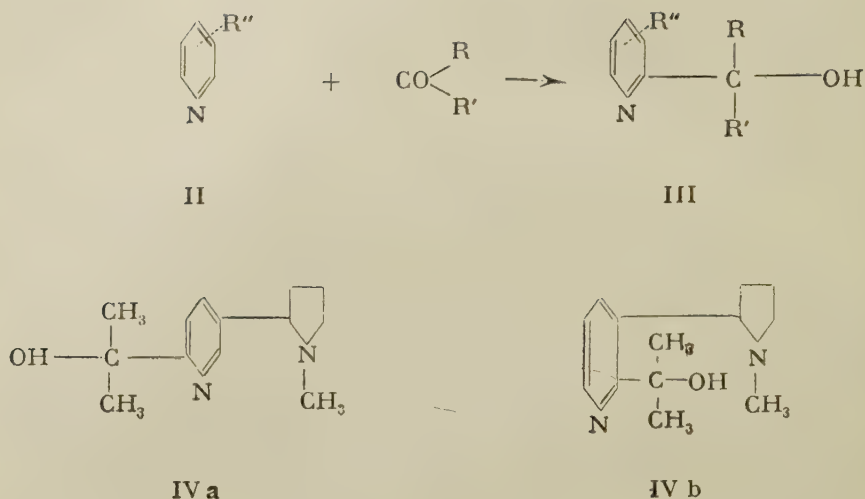
1° Nous nous sommes inspiré des conditions opératoires utilisées pour condenser avec certains aldéhydes et cétones des amines tertiaires présentant des analogies avec la nicotine, entre autres (94, 25, 34). Mais on ne peut combiner la nicotine, ni avec le *formaldéhyde* (14 h. de chauffage à 145-150° avec le trioxyméthylène), ni avec l'*aldéhyde acétique* (90 m. à 170-180°), ni avec l'*isatine* (1 h. au bain-marie dans l'acide acétique), ni avec l'*aldéhyde méta-nitrobenzoïque* (3 h. 30 à 140° en présence d'anhydride acétique) (1).

2° *Des agrégats moléculaires*, à point d'ébullition plus élevé que celui des constituants, et facilement décomposés par l'eau, se formeraient entre la nicotine et les composés carbonylés sans qu'une véritable réaction chimique intervienne (2). Nous avons vérifié cette affirmation pour l'association nicotine-citronellal. La 2-4 dinitrophénylhydrazone du produit d'addition ne donne pas de dépression par fusion mélangée avec la 2-4 dinitrophénylhydrazone du citronellal (74°).

3° *Réaction de EMMERT* : EMMERT et ses collaborateurs (24) ont montré que la pyridine et ses homologues se combinaient avec les cétones en présence de tournures de Mg et de Cl_2 Hg pour donner après hydrolyse des α pyridylcarbinols (formule III). Ultérieurement, TILFORD et ses collaborateurs (107) ont précisé les conditions opératoires de cette réaction et l'ont étendue aux aldéhydes.

Nous avons condensé la nicotine et l'acétone en nous inspirant de la technique décrite par EMMERT, et nous avons pu isoler un composé répondant à la formule brute $\text{C}_{13} \text{H}_{20} \text{N}_2\text{O}$, 1 OH_2 ; par suite nous avons attribué au produit anhydre l'une des formules

(1) Dans ce cas, on isole seulement avec de bons rendements de l'acide *m*-nitrocinnamique, F. 191°, 5-192°, 5 ; la nicotine étant une base tertiaire très dissociée, nous confirmons ainsi les conclusions de l'étude de P. KALNIN (42) sur les catalyseurs de la réaction de PERKIN.



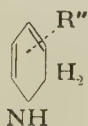
IV a ou IV b (méthyl-1' — pyrrolidyl- 2')-3 (méthyl-2' hydroxy-2' éthyl)-2 ou -6 pyridine.

Dans un appareil muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on introduit 1,23 mol. de nicotine pure anhydre et 1 mol. de Mg en tournures ; puis on ajoute par petites portions une solution de Cl_2Hg (0,1 mol.) dans l'acétone rigoureusement anhydre (4,3 mol.) ; après amorçage, le magnésium se dissout peu à peu ; on chauffe 3 heures au bain-marie pour parfaire la réaction ; le mélange chaud est jeté dans la glace ; on sature de soude et filtre sur Hyflo-Super-Cel.

La phase aqueuse est alors épuisée à l'éther et les solutions étherées réunies sont extraites par un excès de ClH dilué pour séparer les constituants basiques des substances neutres ; on concentre au bain-marie la solution chlorhydrique pour chasser la pinacone formée dans la réaction ; puis les bases de nouveau libérées par la soude sont extraites à l'éther et distillées sous vide. On récupère environ 90 % de la nicotine qui n'a pas réagi. Le résidu, une huile jaune, est encore un mélange. La fraction principale (E : 147-153°/16 mm. Hg) est purifiée par chromatographie sur alumine ou par distillations fractionnées successives. On obtient ainsi des cristaux blancs rayonnants, qui fondent à 63° (Maq.) après lavage à l'éther et recristallisation de l'eau chaude puis d'un mélange benzène-éther de pétrole 1 : 1.

Calculé pour : $C_{13}H_{20}N_2O$, 1 OH_2 : C 65,51, H 9,30, N 11,75 ;
trouvé..... : C 65,08, H 8,98, N 11,16 (1).

Cette réaction présente un intérêt théorique certain : EMMERT (24) admet en effet qu'il se fait intermédiairement la dihydropyridine correspondante V, ou un de ses dérivés. Cependant les rendements sont très faibles, à peine un pour cent de l'alcaloïde mis en œuvre ; aussi n'avons-nous pas essayé de condenser le glucose et la nicotine selon cette technique.



4° D'après PATERNÓ (90), la nicotine se combine lentement avec la benzophénone à la *lumière*, pour donner un produit d'addition cristallisé dont la structure n'est pas exactement déterminée. Nous avons repris cette étude ; exposées quatre mois à la lumière d'été en ampoules scellées, la nicotine et la benzophénone donnent bien naissance à un produit cristallisé en aiguilles (F. vers 147°). Cependant, l'étude du composé formé n'a pas été poursuivie, et nous n'avons pas appliqué cette réaction au glucose.

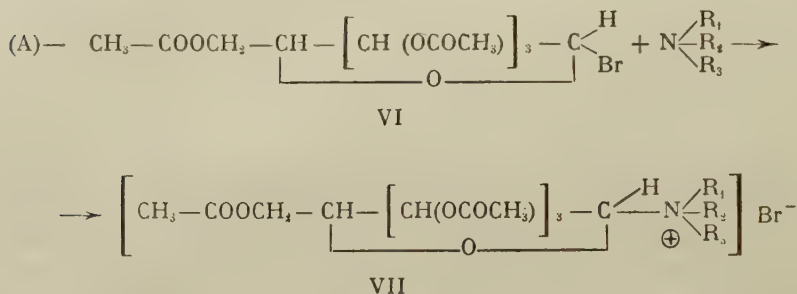
En effet, nos recherches se sont orientées à ce moment dans une voie différente ; nous sommes parvenu à combiner la nicotine et l'acétobromoglucose et à isoler dans cette réaction un composé défini dont nous avons déterminé la structure.

(1) Le dosage d'eau ne peut être effectué ; en effet le produit anhydre, une huile incristallisable, se sublime partiellement sous vide, sans qu'il y ait altération : par exposition à l'air les cristaux (F : 63°) se forment spontanément de nouveau.

CHAPITRE III

COMBINAISON DE LA NICOTINE AVEC L'ACÉTOBROMOGLUCOSE

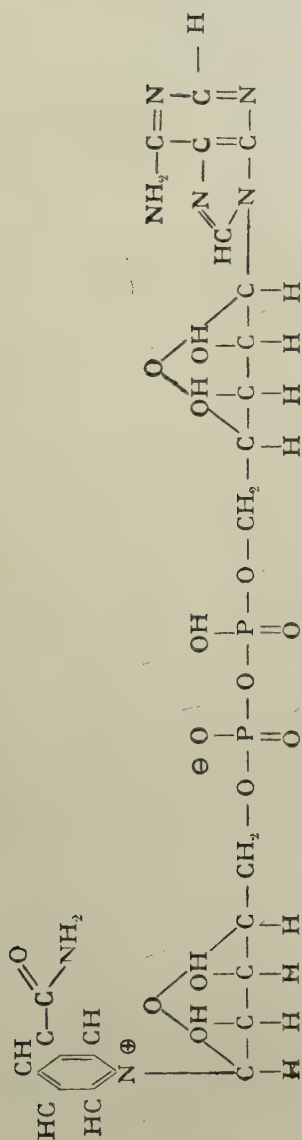
L'acétobromoglucose (VI) est susceptible de réagir avec les amines tertiaires pour donner des sels quaternaires de glucosidylammonium (VII) (équation A).



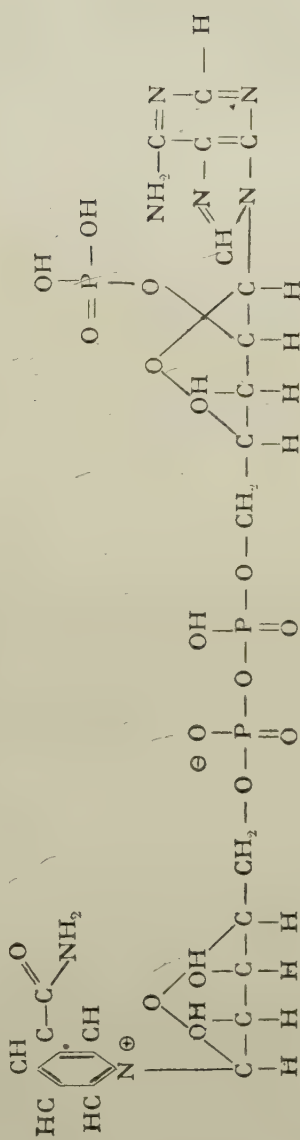
Cette réaction a été découverte par FISCHER et RASKE en 1910 (30). Ces auteurs ont montré que la pyridine et l'acétobromoglucose se combinaient pour donner un composé d'addition répondant à la formule VII (1). Ultérieurement, on a préparé des composés analogues en remplaçant la pyridine par la triméthylamine (57), la diméthylaniline (80), et l'acétobromoglucose par d'autres dérivés acétohalogénés des oses (61, 82, 75, 38, 125, 126, 74, 76, 81, 77). L'importance biologique des sels de glucosidylpyridinium est apparue à la suite des travaux de WARBURG (60, 110 à 114) et de VON EULER (26 à 29, 100) sur les codéhydrases I et II. Ces diastases contiennent en effet une molécule de nicotinamide liée au ribose sous forme de sel d'ammonium quaternaire et ce groupement est le support de l'activité enzymatique.

Par condensation des dérivés acétohalogénés des oses avec la nicotinamide, le nicotinate d'éthyle, le nicotinonitrile, l'isoquinoléine, la picoline-2 (54, 51, 39, 40, 48, 36), on a préparé des composés synthétiques dont la structure présente des analogies avec les

(1) Il se forme également un produit amorphe de même composition, « vraisemblablement un stéréoisomère de pouvoir rotatoire différent » (30).



Codéhydrase I



Codéhydrase II

d'après KORNBERG et PRICER (65)

produits de décomposition enzymatique des codéhydrases (« nucléosides de la nicotinamide » de SCHLENK, 98, 99).

C'est pourquoi nous avons voulu combiner l'acétobromoglucose avec la nicotine : cet alcaloïde possède en effet, comme la nicotinamide, un noyau pyridinique substitué en 3.

La technique opératoire décrite par FISCHER et RASKE (30) pour la préparation du « glucoside de la pyridine » a servi de modèle pour nos premiers essais.

On dissout 15 gr. d'acétobromoglucose (0,036 mol.) dans 30 gr. de nicotine (0,18 mol.) et on ajoute environ 5 gr. de phénol pur au mélange réactionnel. La solution brunit ; une réaction a eu lieu ; en effet, après huit jours de contact à froid, on obtient un précipité visqueux par addition d'éther anhydre ; un mélange identique préparé extemporanément reste limpide quand on l'additionne d'éther. Le produit brut de la réaction est purifié par précipitations fractionnées au moyen d'éther anhydre ; on obtient ainsi une poudre brun clair, très hygroscopique, mais qui n'est pas encore pure pour l'analyse.

Par transformation du composé obtenu en reineckate, purification et décomposition de ce dernier (cf. chapitres IV et V), nous avons prouvé qu'une seule molécule d'acétobromoglucose s'était combinée à l'alcaloïde. Or, il y a deux atomes d'azote tertiaires dans la nicotine ; *a priori*, chacun d'eux semble capable de fixer une molécule d'acétobromoglucose selon la réaction A ; en faisant réagir un excès de ce dérivé halogéné sur l'alcaloïde et non un défaut comme dans les réactions précédentes, nous avons essayé de préparer une combinaison « diglucosidique » de la nicotine. Mais il ne se fixe jamais plus d'une molécule d'acétobromoglucose sur la nicotine, quelles que soient les proportions relatives de ces composés mises en œuvre : les produits bruts d'addition obtenus dans ces divers essais sont purifiés par précipitations fractionnées ; des microdosages de brome sont effectués périodiquement ; dans toutes les expériences, au fur et à mesure de la purification, le pourcentage en brome s'élève et tend vers une limite voisine de 24 %. Cette valeur ne correspond ni à un monoglucoside (calculé pour $C_{10}H_{14}N_2$, $C_{14}H_{19}O_9Br$; Br 13,94) ni à un diglucoside (calculé pour $C_{10}H_{14}N_2$, $2C_{14}H_{19}O_9Br$; Br 16,23), mais à un bromhydrate de monoglucoside (calculé pour $C_{10}H_{14}N_2$, $C_{14}H_{19}O_9Br$, BrH ; Br 24,43). Alors que l'un des deux atomes d'azote fixe normalement une molécule d'acétobromoglucose, l'autre fixe seulement BrH dont

il emprunte les éléments à une deuxième molécule d'acétobromoglucose qui se trouve décomposée. Ceci explique la formation d'eau et l'abondance des résines qui gênent la purification ⁽¹⁾.

L'isolement du produit de condensation doit être effectué par voie physique car la purification chimique ne permet pas de revenir facilement au produit de départ. La chromatographie sur alumine du produit brut s'est révélée inefficace, car l'ion Br^- se sépare du reste de la molécule sur la colonne et l'hydroxyde quaternaire libéré se décompose. Aussi avons-nous eu recours exclusivement aux précipitations fractionnées. Après de nombreux essais préliminaires, nous sommes parvenu à préparer le composé $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2$, $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{O}_9\text{Br}$, BrH , pur pour analyse, mais non cristallisé, en utilisant la technique suivante :

Un ballon de trois litres, à quatre tubulures, est muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un tube adducteur d'azote sec et d'un court tube à dégagement coudé, relié à un réfrigérant descendant. On introduit successivement dans l'appareil une solution d'acétobromoglucose pur (0,5 mol.) ⁽²⁾ dans 550 cm³ de benzène anhydre, puis 50 gr. de nicotine (0,3 mol.) dans 250 cm³ du même solvant. On chauffe 37 heures au bain-marie de sorte que le benzène distille doucement, en entraînant immédiatement l'eau formée dans la réaction ⁽³⁻⁴⁾. Le niveau du liquide est maintenu constant par addition de benzène anhydre. Une pâte brune se sépare peu à peu ; on la décante ⁽⁵⁾ et la dissout dans le minimum d'alcool absolu ⁽⁶⁾ ; cette solution est versée dans l'éther anhydre (350 cm³ d'éther pour 100 cm³ de solution) en agitant bien. Un précipité grumeleux prend naissance ; on le laisse déposer à l'abri de l'humidité. On décante, reprend le précipité par une quantité d'alcool absolu insuffisante pour tout dissoudre ; la solution décantée est à nouveau additionnée d'éther et ainsi de suite jusqu'à ce que le précipité soit floconneux ; on remplace alors

(1) Ce résultat est en accord avec l'observation suivante : plus la proportion relative d'acétobromoglucose est élevée, moins on a de résines et meilleurs sont les rendements.

(2) L'acétobromoglucose est préparé par la méthode de S. KARJALA et K. LINK (47) ; les rendements sont excellents en utilisant un appareil entièrement rodé.

(3) Ce procédé permet d'améliorer les rendements (cf. MEYSTRE et MIESCHER, 73).

(4) A froid, la réaction a lieu également, mais beaucoup plus lentement ; l'agitation mécanique permet de raccourcir considérablement le temps de chauffage.

(5) La solution benzénique décantée, versée dans un excès d'éther anhydre, donne également un précipité assez abondant de « glucoside », mais la purification est particulièrement difficile dans ce cas.

(6) Le chloroforme a été utilisé avec succès dans les essais préliminaires, mais les manipulations à l'air libre de grosses quantités de ce solvant nous ont intoxiqué à la longue.

le liquide surnageant par de l'éther pur et on laisse au moins 24 heures en contact avant filtration. On récupère une quantité notable de « glucoside » après traitement analogue :

1° A partir des solutions éthéro-alcooliques, concentrées sous vide sans dépasser 20° ;

2° A partir des fractions résineuses peu solubles dans l'alcool. Finalement, la suspension de « glucoside » dans l'éther est filtrée rapidement sous vide, et la poudre très hygroscopique est immédiatement séchée sous haut vide, en présence de paraffine, de potasse et de perchlorate de magnésium, pour bien éliminer l'eau et les solvants. Les rendements exprimés en « bromhydrate de monoglucoside » sont de 68 % par rapport à la nicotine mise en œuvre ; mais le produit n'est pas pur (Br 22,51 %) ; il est encore souillé de dibromhydrate de nicotine et de résines non azotées qui le colorent en jaune brun.

Sur une partie aliquote de la poudre obtenue, on effectue les opérations suivantes :

1° Dissolution dans l'eau, décoloration partielle au noir animal, filtration et évaporation sous vide à froid du filtrat.

2° Nouvelles séries de précipitations successives par l'éther selon la technique ci-dessus, après dissolution dans un solvant anhydre (éthanol, chloroforme, méthyléthylcétone) en éliminant avec soin les têtes et les queues.

Finalement, on obtient, avec un rendement de 15 % environ, une poudre crème, extrêmement soluble dans l'eau et qui devient déliquescente en quelques instants à l'air, mais se conserve bien en flacons bouchés (1). Elle se dissout avec facilité dans l'alcool, le chloroforme, assez bien dans l'acétone, difficilement dans la méthyléthylcétone, et est insoluble dans l'éther et le benzène. Le produit séché sous vide 6 heures à 75-80° perd environ 5 % d'eau et répond à la formule $C_{24}H_{34}N_2O_9Br_2$:

calculé : C 44,05, H 5,24, N 4,28, Br 24,42

trouvé : C 44,00, H 5,16, N 4,61, Br 24,08, 24,46.

F. 167-168° (Maq.) (avec décomposition) (2).

$$\left[\begin{array}{c} \alpha \\ D \end{array} \right] \begin{array}{c} 20 \\ D \end{array} = -23^\circ \text{ (dans l'eau).}$$

(1) Toutefois, au bout d'un an environ, le produit s'est liquéfié car le flacon a été ouvert de temps en temps pour prélever des échantillons.

(2) Le produit foisonne par chauffage comme la plupart des sels d'ammonium quaternaires de nature glucosidique.

Tous les efforts pour obtenir ce bromure cristallisé ont échoué ; en remplaçant Br^- par un autre anion, nous n'avons pas pu isoler un composé défini ; en particulier le picrate est pâteux et se décompose vers 40° . Le seul dérivé de préparation facile est le reineckate ; aussi avons-nous essayé de purifier ce dernier, en particulier par chromatographie, puis de régénérer le produit de départ. Une étude préliminaire, effectuée sur les reineckates de pyridine et de nicotine, nous a permis d'expliquer le comportement de ces composés sur colonne d'alumine et de mettre au point une méthode de régénération des bases par le chlorure mercurique.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DES REINECKATES DE NICOTINE ET DE PYRIDINE

1° *Le sel de Reinecke* est un corps bien cristallisé qui répond à la formule $[\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2]\text{NH}_4, \text{OH}_2$. C'est un complexe parfait dont la structure a été déterminée par WERNER lui-même (116) et confirmée par de nombreux auteurs (1).

2° *La réaction de précipitation des bases*, très facile à effectuer, donne des rendements presque quantitatifs en sel neutre attendu. Après avoir essayé quelques-unes des nombreuses techniques préconisées, nous avons adopté la méthode de CARLSOHN et NEUMANN (9), qui s'est révélée particulièrement satisfaisante en la modifiant légèrement.

On prépare une solution à 4 % de sel de Reinecke dans un mélange d'acide acétique et d'eau distillée (1 : 2) ; on verse d'un seul coup, et en agitant vigoureusement, un excès de réactif précipitant dans une solution d'amine amenée à pH 2 ; on porte quelques heures à la glacière, filtre et lave avec ClH à un pour mille jusqu'à disparition de l'acide acétique ; on rince alors avec un peu d'éther, puis on porte à l'étuve à 37° et enfin, 48 heures dans le vide sulfurique. Le poids est alors constant. ($\text{Rt} > 99\%$). Les produits obtenus sont légèrement hygroscopiques.

(1) Les analyses que nous avons effectuées sur divers reineckates nous ont donné des résultats aberrants pour l'azote. Il semble en effet que la méthode de DUMAS conduise à des valeurs défectueuses, cf. KÖGL (64) et KAPFHAMMER (44).

3° *Décomposition des reineckates par le chlorure mercurique.* Le problème de la régénération des bases à partir de leurs reineckates s'est posé depuis longtemps. WERNER et RICHTER (116) , KAPFHAMMER et ses collaborateurs (44, 45) avaient préconisé l'emploi de sels de divers métaux lourds donnant des reineckates très peu solubles, pour éliminer le complexe chromique. Mais les techniques étaient longues et délicates ; aussi en 1930 KAPFHAMMER et BISCHOFF (43) ont publié une méthode de régénération des bases par le sulfate d'argent, méthode utilisée par presque tous les chercheurs depuis cette date. En voici le principe : on traite une solution acétonique du reineckate par une solution aqueuse saturée de SO_4Ag_2 , on filtre, élimine les ions Ag^+ et les ions $(\text{SO}_4)^{--}$ par addition d'une solution de chlorure de baryum en léger excès. Après évaporation à sec, on reprend électivement le chlorhydrate de la base organique par du méthanol en excès.

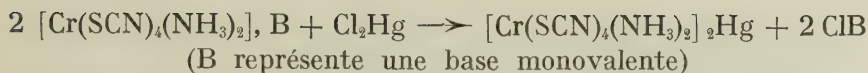
Ce procédé présente quelques inconvénients :

a) L'addition de la solution argentique doit se faire goutte à goutte et en agitant constamment (55) sinon le reineckate de la base, généralement très peu soluble dans l'eau, risque de précipiter à côté du reineckate d'argent.

b) L'emploi du sulfate d'argent, très peu soluble dans l'eau entraîne une forte dilution du chlorhydrate de la base. Lorsqu'il faut évaporer à sec, sous vide, il en résulte de grandes pertes de temps.

c) L'élimination du chlorure de baryum en excès, qui accompagne toujours le chlorhydrate de la base à la fin de la réaction, est longue et délicate.

Afin d'améliorer cette technique, nous avons songé à utiliser, comme réactif précipitant, le chlorure mercurique. Le reineckate de mercure est en effet insoluble dans l'eau et le chlorure mercurique présente sur le sulfate d'argent l'avantage d'être très soluble dans l'eau et dans l'acétone. De plus, l'excès d'ions Hg^{++} qui restent dans la solution après la réaction est facilement éliminé par addition de poudre d'argent. Il se forme à froid, après quelques heures de contact, du chlorure mercurique et du chlorure d'argent, tous deux insolubles. D'ailleurs l'élimination des ions Hg^{++} n'est pas toujours nécessaire. Le chlorure mercurique ajouté en excès par rapport à la réaction :

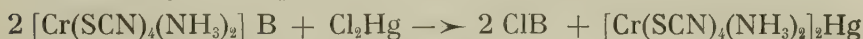


se fixe sur le précipité de reineckate de mercure et est éliminé complètement de la solution, si toutefois l'excès n'est pas trop important (1).

De toutes façons, on obtient directement la base en solution chlorhydrique très pure et relativement très concentrée. Ce procédé semble donc plus pratique que les méthodes utilisées jusqu'à ce jour (43, 44, 45, 119, 89, 93, 104, 122, 106) (2).

Voici la technique employée :

On prépare une solution de Cl_2Hg à 10 % dans un mélange d'acétone et de ClH normal (3 : 1). D'autre part, le reineckate est dissous dans 10 parties d'acétone anhydre ; on y ajoute une partie d'eau distillée, puis une partie de ClH N ; il faut opérer dans cet ordre, sinon le reineckate risque de précipiter sous l'action de ClH trop concentré (3). Dans la liqueur rouge limpide ainsi obtenue, on introduit 2 fois la quantité théorique de solution mercurique calculée d'après l'équation :



Dans ces conditions, aucune précipitation n'a lieu : le reineckate mercurique est soluble dans l'eau en milieu acide. On chasse alors rapidement l'acétone sous vide. Un précipité pâteux prend naissance au cours de l'évaporation. On le reprend par un peu d'eau et on filtre. Le filtrat est limpide et pratiquement incolore. On rince le précipité de reineckate mercurique avec quelques cm^3 d'eau. S'il reste des ions Hg^{++} dans la solution, on les élimine par contact de 24 heures avec de l'argent électrolytique en poudre fine.

Dans le cas de la nicotine, on retrouve dans la solution concen-

(1) Il faut mettre plus de quatre fois la quantité théorique de Cl_2Hg pour retrouver des ions Hg^{++} en solution. On peut rapprocher ce fait d'une remarque de KAHANE et COUPCHOUX (41) : en milieu neutre ou acide, chaque molécule de reineckate consomme 32 atomes de brome, au lieu de 24 prévus par la théorie ; tout se passe comme si quatre molécules de brome se fixaient sur les reineckates.

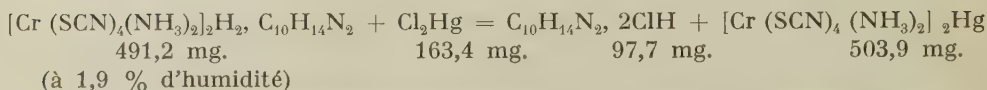
(2) Cette méthode ne peut être utilisée lorsque l'alcaloïde précipite par Cl_2Hg en milieu acide (Ex. berbérine). Les chloro-mercures des bases que nous avons étudiées dans notre thèse (pyridine, nicotine, « glucoside de la nicotine », composé de l'acétaldéhyde avec la tétra-acétylglucosidyl-o-dihydropyridine, arécaidine) ne précipitent qu'en milieu neutre ou alcalin.

(3) Cette précipitation, observée dans le cas de la nicotine, est due en réalité à une véritable décomposition du reineckate.

trée obtenue environ 80 % de l'alcaloïde mis en œuvre avant sa transformation en reineckate (voir tableau 1) (1).

TABLEAU I

*Décomposition du reineckate de nicotine
par des quantités croissantes de chlorure mercurique.*



Reineckate de nicotine	Chlorure mercurique			Reineckate de mercure		ions Hg ++ en solution après la décomposition	Nicotine régénérée
	Utilisé	Nombre de fois la quantité théorique	Excès par rapport à la théorie	Obtenu	Excès par rapport à la théorie		
mg							
491,2	160,4	0,98	0	479,2	0	0	80,4 %
491,2	642,5	3,93	479,1	947,1	443,2	0	82,2 %
491,2	1.094	6,7	930,6	1.002	498,1	+++	81,5 %

4° *Chromatographie sur alumine des reineckates de nicotine et de pyridine.*

La chromatographie sur alumine des reineckates alcaloïdiques a déjà été utilisée par WIELAND et ses collaborateurs (119, 120, 121, 118) puis par KARRER et SCHMID (55, 101, 102) et par KING (63). Elle a permis l'isolement de la plupart des alcaloïdes du curare en calebasse ; avant d'appliquer au « glucoside » cette technique de purification, nous avons examiné le comportement des reineckates de nicotine et de pyridine, soumis à la chromatographie.

A vrai dire, WIELAND et KARRER préparaient leurs « reineckates » en faisant réagir l'« acide de Reinecke » sur les bases libres ; aussi avons-nous combiné la nicotine et la pyridine avec cet « acide ». Mais les composés ainsi obtenus diffèrent en de nombreux points des reineckates correspondants préparés à partir du sel de Reinecke.

(1) La nicotine est dosée par une méthode pondérale à l'acide silicotungstique en usage à la Régie des Tabacs et qui dérive de la technique de G. BERTRAND et M. JAVILLIER (6). Nous remercions M. ARDITTI de nous l'avoir aimablement communiquée.

Ceci nous a permis de montrer que l'« acide de Reinecke » et les sels qui en dérivent avaient une structure différente de celle des reineckates de formule : $[\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2]$ B. Nous avons exposé les raisons qui étayent cette affirmation dans une précédente publication (83) ; nous retiendrons simplement les conclusions de cette étude, concernant le comportement chromatographique des deux types de « reineckates » :

a) Les reineckates préparés à partir du sel se scindent sur colonne d'alumine en deux bandes : « acide de Reinecke » fortement retenu et reineckate basique facilement élué. Afin d'éviter la décomposition de l'éluat, il faut l'acidifier légèrement avant évaporation (1). Le reineckate basique se transforme alors en reineckate neutre, insoluble dans l'eau, et en chlorhydrate de nicotine ou de pyridine, qui passe en solution. Cependant la chromatographie n'entraîne aucune perte de base, bien que celle-ci se retrouve sous deux états à la fin de l'opération.

b) Avec les sels de l'« acide de Reinecke », on n'obtient plus qu'une seule bande qu'on peut faire passer intégralement en solution. L'éluat, légèrement acide, se décompose lors de l'évaporation ; une partie de la base se volatilise et les rendements chromatographiques sont toujours mauvais.

Après essais préliminaires, il est apparu que la méthode a) était la plus efficace pour la purification du « glucoside » de la nicotine. Aussi avons-nous utilisé exclusivement cette dernière au cours des essais décrits dans le chapitre suivant.

(1) Le reineckate basique de nicotine a été isolé au cours de cette étude.

Nicotine % : calculé pour $[\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2)_2$, 33,68 ;
trouvé 30,87,

après décomposition par Cl_2Hg , puis dosage pondéral à l'état de silicotungstate. Le reineckate basique de pyridine, très soluble dans l'eau, n'a pu être obtenu à l'état pur.

CHAPITRE V

PURIFICATION PAR VOIE CHIMIQUE DE LA COMBINAISON GLUCOSIDIQUE DE LA NICOTINE. — ISOLEMENT DU DÉRIVÉ DÉSACÉTYLÉ.

La séparation par voie physique des produits secondaires qui accompagnent la combinaison glucosidique de la nicotine est excessivement laborieuse, et nous avons pensé que le produit pur serait obtenu plus aisément en utilisant des méthodes chimiques. Ainsi, nous avons préparé le reineckate du « glucoside » acétylé. Ce sel est insoluble dans l'eau et se sépare des eaux-mères par filtration ; les impuretés non alcaloïdiques sont ainsi éliminées. On peut alors séparer par chromatographie ou précipitations fractionnées les reineckates de nicotine et du « glucoside » acétylé. Par décomposition de ce dernier au moyen de chlorure mercurique (voir chapitre IV), nous espérons régénérer la combinaison glucosidique à l'état pur, sous forme de chlorhydrate. En fait, on obtient ainsi le dérivé complètement désacétylé (84). Le produit isolé et séché est parfaitement blanc, mais sa pureté n'est pas encore absolue :

calculé pour $C_{16}H_{26}N_2O_5Cl_2$,	C 48,37	H 6,60	N 7,05	Cl 17,85,
trouvé : 1 ^{er} essai :	C 47,94	H 6,44	N 6,30	Cl 16,32,
2 ^{me} essai :	C 48,34	H 6,20	N 6,08	Cl 17,40.

Les rendements sont toujours peu élevés et souvent nous avons éprouvé des échecs en apparence inexplicables. Aussi avons-nous entrepris l'étude systématique des phénomènes observés dans cette suite d'opérations : nous sommes parvenu aux conclusions suivantes :

1° *Le comportement chromatographique* du reineckate de la combinaison glucosidique acétylée n'est pas identique à celui du reineckate de nicotine ou de pyridine. En effet, on n'observe pas de décomposition sur colonne d'alumine en sel basique et en « acide de Reinecke » ; on n'obtient qu'une seule bande, rapidement éluee par l'acétone (1).

(1) Les chromatographies sont effectuées sous pression d'azote (97) sur une colonne d'alumine n°1 standardisée d'après BROCKMANN (8). On utilise un cylindre d'alumine de 60 cm × 2,2 cm pour 2,5 à 3,5 gr. de reineckate dissous dans le minimum d'acétone spécialement puri-

2° Si à un moment quelconque, *on chauffe le reineckate*, même en solution, à une température supérieure à 40°, on ne peut éviter une décomposition partielle de la molécule. Un nouveau complexe alcaloïdique violet prend naissance, beaucoup plus soluble dans l'eau que le reineckate (1). Ce complexe s'altère par évaporation à sec, même sous vide à froid, avec libération de nicotine et d'acide sulfocyanique ; soumis à la chromatographie, il donne une bande violette, diffuse, que seule l'acétone additionnée de méthanol élue facilement. Quand on décompose ce complexe par la méthode au chlorure mercurique exposée au chapitre IV, il y a rupture de la molécule et on trouve dans la solution des ions Hg^{++} , NH_4^+ , Cr^{+++} et $(\text{SCN})^-$ (2) ; le passage des ions Cr^{+++} et $(\text{SCN})^-$ est particulièrement défavorable, car le sulfocyanure de chrome, assez soluble dans l'alcool et l'éther, gêne considérablement la purification du « glucoside ».

3° Lors de la décomposition du reineckate par Cl_2Hg , on ne peut éviter la *désacétylation* complète de la combinaison glucosidique. De plus, si on filtre immédiatement le précipité de reineckate de mercure et qu'on le rince à ClH très dilué et froid, on ne récupère dans le filtrat qu'une partie du « glucoside » désacétylé. Le reste se trouve à l'état de complexe, mélangé au précipité du reineckate mercurique. Si on lave ce dernier avec de l'acide chlorhydrique très dilué bouillant, on obtient un filtrat coloré en violet ou en vert par les sels de chrome, dans lequel se dépose par refroidissement un précipité brun. C'est un complexe du « glucoside » avec les ions Hg^{++} et $(\text{SCN})^-$ (3-4).

Si, au lieu de laver le précipité de reineckate mercurique à chaud, on l'abandonne quelques jours à l'air, il y a libération spontanée

fiée (55). En cas de mélange avec le reineckate de nicotine, il se forme trois bandes que l'on sépare assez facilement ; soit, de bas en haut : reineckate de « glucoside », reineckate basique de nicotine, « acide de Reinecke ».

(1) La solution aqueuse acidifiée et épuisée à l'éther cède l'« acide de Reinecke » en excès, mais la majeure partie de la coloration reste en phase aqueuse où l'on décèle la présence d'ions Cr^{+++} et $(\text{SCN})^-$ libres.

(2) D'après ces propriétés nous pensons que le complexe formé à la chaleur doit avoir une structure analogue à celle des « reineckates » de nicotine et de pyridine préparés par action de l'« acide de Reinecke » sur ces bases (voir chapitre IV et (83)).

(3) Le passage des sels de chrome et du « glucoside » en solution sont deux phénomènes indépendants l'un de l'autre.

(4) Les ions $(\text{SCN})^-$ sont dissimulés dans ce complexe et ne sont mis en évidence qu'après élimination du mercure par SH_2 .

d'acide acétique et une nouvelle quantité de « glucoside » désacétylé passe en solution par simple épuisement à l'eau froide.

Remarque : La désacétylation de la combinaison glucosidique de la nicotine à froid lors de la décomposition mercurique de son reineckate est en apparence surprenante ; cependant, on connaît par ailleurs la facilité avec laquelle les sels de glucosidylammonium acétylés s'hydrolysent sous l'influence des acides dilués à chaud avec libération d'acide acétique sans qu'il y ait rupture de la liaison entre la base et l'ose (59, 61, 74). Le composé formé par action de l'acétobromoglucose sur la nicotine n'échappe pas à cette règle.

4° Les solutions de « glucoside » désacétylé sont stables en milieu neutre ou légèrement acide. Par contre, *en milieu acide concentré*, ou en présence de ClH ou BrH gazeux, il y a *scission de la molécule*, formation d'un sel de nicotine et de produits de dégradation du glucose. De même, si on évapore à sec une solution alcaline, on ne peut éviter une décomposition de la base quaternaire instable qui s'est formée.

La méthode de purification chimique envisagée primitivement n'est pas efficiente. En effet, ni les rendements en « glucoalcaloïde », ni la pureté du produit final ne justifient les précautions nécessitées par cette technique délicate. Cependant, nous avons ainsi préparé une certaine quantité de « glucoside » désacétylé à l'état de chlorhydrate légèrement impur (voir p. 30). Ce composé est très soluble dans l'eau, mais insoluble dans l'éthanol absolu froid, comme les autres sels de glucosidylammonium désacétylés (59, 61). Ces derniers peuvent être recristallisés de l'alcool bouillant, mais le procédé ne s'applique pas au chlorure de glucosidylnicotinium (1). De même, le *perchlorate* et le *picrate* ont été préparés selon la méthode décrite par KARRER pour d'autres sels de glucosidylammonium (59, 61), mais ces sels ne sont ni cristallisés, ni purs pour l'analyse. Cependant par sa grande solubilité dans l'eau, le picrate de la combinaison glucosidique désacétylée se différencie du picrate de nicotine, utilisé comme réactif précipitant particulièrement sensible de cet alcaloïde en phase aqueuse (109, 16).

(1) Le chlorure de glucosidylnicotinium est insoluble dans l'alcool absolu bouillant ; il reprécipite par refroidissement sous forme d'une pâte si on le dissout à chaud dans l'alcool aqueux, même à 97°. Seul l'alcool à 99° donne d'assez bons résultats, mais il suffit qu'il reste dans le produit une trace d'acide pour qu'on observe une hydrolyse non négligeable en nicotine et en résine.

Nous nous sommes basé sur cette propriété, et aussi sur l'hydrolyse facile de la combinaison glucosidique acétylée en présence d'acides minéraux dilués (voir p. 32) pour mettre au point une technique de purification relativement simple du produit brut de la réaction entre l'acétobromoglucose et la nicotine, après séparation grossière de l'alcaloïde n'ayant pas réagi et des résines par précipitations fractionnées de l'alcool-éther comme il a été indiqué au chapitre III. Dans une note préliminaire, nous avons publié le principe de cette méthode (87).

On dissout dans l'eau 88 gr. de combinaison glucosidique impure hydratée, titrant 22,51 % de brome. La solution est additionnée de 150 cm³ de BrH à 6,6 %, puis chauffée au bain-marie jusqu'à disparition de l'acide acétique libéré. Après décoloration au charbon, on ajoute à chaud un excès de solution aqueuse d'acide picrique à 1 % (6,200 litres). Par refroidissement, le picrate de nicotine presque pur (F. 224°) ⁽¹⁾ cristallise ($p = 48$ gr.). Après filtration, on concentre sous vide à froid au tiers du volume primitif ⁽²⁾. Un nouveau précipité cristallin se forme. C'est de l'acide picrique (F. 123°, $p = 20$ gr.). On filtre, puis on épuise à l'éther durant 36 heures. L'acide picrique, déplacé du picrate par l'acide bromhydrique en excès, est ainsi complètement éliminé. La solution aqueuse du bromhydrate du « glucoside » désacétylé est concentrée sous vide à froid jusqu'à 600 cm³. Aucune décomposition ne se produit, car l'acidité ne dépasse pas 0,2 N. Une partie aliquote de cette solution est évaporée à sec, mais seulement après avoir éliminé l'excès de BrH par l'oxyde d'argent humide et neutralisé à nouveau, par addition de BrH dilué, la solution de base quaternaire ainsi libérée. On obtient le bromhydrate du « *glucoside* » désacétylé sous forme d'écailles brunes relativement peu hygroscopiques. Il est souillé d'une importante quantité (39 %) de produits de dégradation de l'acétobromoglucose ⁽³⁾.

(1) Nous rappelons que le picrate de nicotine lévogyre et le picrate de nicotine racémique ont le même point de fusion (117°).

(2) On ne peut concentrer davantage, sinon le picrate du « glucoalcaloïde » désacétylé précipiterait sous forme d'une masse gélatineuse.

(3) Les teneurs en C et en H correspondent à peu près à la théorie pour le bromhydrate de « monoglucoside ».

calculé pour $C_{16}H_{26}N_2O_5Br_2$	C 39,52	H 5,39	N 5,76	Br 32,87
trouvé	C 39,77	H 5,66	N 3,89	Br 20,10

mais les teneurs en azote et en brome sont très inférieures (61 % de la valeur prévue pour ces deux éléments). Ces résultats s'expliquent en admettant que le bromhydrate de glucoalcaloïde

Afin d'éliminer ces impuretés non alcaloïdiques, une autre partie aliquote de la solution est additionnée de sel de Reinecke dissous dans l'acide acétique dilué. Le reineckate du « glucoside » désacétylé, presque insoluble dans l'eau, est filtré, lavé et séché sous haut vide jusqu'à poids constant.

On obtient ainsi le composé $C_{46}H_{26}N_2O_5X_2$, où

$X = (SCN)_4Cr(NH_3)_2, OH_2$, avec un rendement final de 20 % par rapport à la nicotine mise en œuvre (1). Après lavage au méthanol chaud, puis dissolution à 60° dans l'acétone aqueuse (1 : 5), le reineckate de la combinaison glucosidique cristallise par refroidissement en petits triangles roses. Après une purification analogue, le produit est pur :

calculé pour

$C_{24}H_{38}N_{14}O_3S_8Cr_2, 2 OH_2$: OH_2 3,60 C 28,85 H 4,24 Cr 10,40 ;

trouvé : OH_2 3,99 C 28,93 H 4,44 Cr 10,72 ;

F. vers 232° avec profonde décomposition.

Cependant les rendements s'abaissent considérablement au cours de ces purifications car le reineckate du « glucoside » désacétylé s'altère très rapidement par chauffage en donnant des complexes violets solubles dans l'eau (2). Le reineckate pur est décomposé par le chlorure mercurique en évitant les écueils exposés précédemment ; on régénère ainsi le chlorhydrate correspondant, stable en solution, mais qui s'altère par deshydratation complète. En effet il retient très fortement ClH et celui-ci, vers la fin de l'évaporation, provoque toujours une rupture partielle de la molécule (3). Même en enlevant l'excès d'acide par OHAg et en neutralisant exactement la solution de base quaternaire ainsi préparée par ClH dilué, nous n'avons pas obtenu un produit sec absolument pur pour l'analyse :

calculé pour $C_{46}H_{26}N_2O_5Cl_2$: C 48,37 H 6,60 N 7,05 Cl 17,85 ;

trouvé : 1^{er} essai : C 47,32 H 6,82 N 6,53 Cl 18,17 ;

2^{me} essai : Cl 18,38.

est souillé par des résines (100-61 = 39 %) non bromées, non azotées, et possédant le même pourcentage en carbone et en hydrogène, d'où : $0 = 100 - (39,7 + 5,7) = 54,6$ %. Ceci donne la formule $(C_6H_{10}O_6)_n$ pour les impuretés.

(1) La teneur en chrome est légèrement supérieure à la théorie (Cr % : trouvé 11,24 ; théorie 10,40).

(2) Les phénomènes de décomposition sont comparables à ceux qu'on observe pour le reineckate du « glucoside » acétylé (voir p. 31), mais l'altération est encore plus rapide et plus profonde pour le produit désacétylé.

(3) La présence de résines dérivées du glucose rend le « glucoside » moins altérable à l'air, probablement par fixation de l'acidité en excès.

C'est une poudre blanche retenant énergiquement l'eau et devenant déliquescence en quelques instants à l'air, foisonnant par chauffage, insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone anhydres. Nous avons pu, sur des solutions aqueuses et titrées volumétriquement, déterminer les pouvoirs rotatoires de ce chlorhydrate pour différentes longueurs d'onde (1).

$$\begin{aligned} \left[\alpha \right]_{5790}^{20} &= + 32,0^\circ ; \quad \left[\alpha \right]_{\lambda^2} = 1,07 \times 10^9 \\ \left[\alpha \right]_{5461}^{20} &= + 34,9^\circ ; \quad \left[\alpha \right]_{\lambda^2} = 1,04 \times 10^9 \\ \left[\alpha \right]_{4358}^{20} &= + 56,2^\circ ; \quad \left[\alpha \right]_{\lambda^2} = 1,07 \times 10^9 \end{aligned}$$

La dispersion rotatoire est, on le voit, sensiblement constante comme celle de la nicotine, de ses dérivés et de la plupart de ses sels, sauf l'acétate (70).

CHAPITRE VI

STRUCTURE DES COMBINAISONS GLUCOSIDIQUES DE LA NICOTINE

Un composé répondant à la formule brute $C_{24}H_{34}N_2O_9Br_2$ prend naissance par condensation entre l'acétobromoglucose et la nicotine. Nous avons vu (Ch. III et V) que cette substance et son dérivé désacétylé possédaient tous les caractères physiques et chimiques des sels quaternaires de glucosidylammonium ; en particulier la coupure entre la base et l'ose s'effectue difficilement en milieu acide, alors qu'on observe une hydrolyse totale par les alcalis (2) ; dans cette hydrolyse, il se forme des substances qui réduisent la

(1) Le pouvoir rotatoire spécifique de la combinaison glucosidique de la nicotine change de sens lors de la désacétylation. KARRER (61) signale un phénomène analogue pour le dérivé correspondant de la pyridine et se base sur ce fait pour attribuer une structure α glucosidique au bromure de glucosidylpyridinium.

(2) Le dérivé acétylé libère déjà la base à froid sous l'influence de la soude normale. La combinaison glucosidique désacétylée est également hydrolysée par ce réactif, mais seulement à l'ébullition ; elle reste inaltérée après trois heures de chauffage à 80° en présence de soude aqueuse N/5 ou par contact à froid avec une lessive alcaline concentrée.

liqueur de FEHLING (1), et une base qu'on extrait à l'éther et identifie avec la *nicotine* après transformation en picrate. Il n'y a donc pas eu modification du squelette de la base par condensation de cette dernière avec le dérivé acétohalogéné de l'ose, comme cela s'observe parfois (125, 126) ; les produits isolés sont donc bien des sels de glucosidynicotinium.

La nicotine contient deux atomes d'azote tertiaires susceptibles *a priori* de fixer chacun une molécule d'acétobromoglucose. En fait, un seul possède effectivement cette propriété ; l'autre est simplement salifié par BrH dont il emprunte les éléments à une deuxième molécule d'acétobromoglucose ; la formule $C_{24}H_{34}N_2O_9Br_2$ ne peut en effet correspondre qu'à un bromhydrate du bromure de tétraacétylglucosidynicotinium et le dérivé désacétylé (chlorure, bromure ou reineckate) est également un « monoglucoside » d'après les analyses. Il faut donc choisir entre les formules VIII et IX (2) pour les combinaisons glucosidiques de la nicotine.

L'analogie entre l'acétobromoglucose et les halogénures d'alcoyle ne permet pas de prévoir *a priori* sur quel atome d'azote est fixé le reste sucré ; en effet, si l'azote pyrrolidinique de la nicotine réagit beaucoup plus facilement que l'azote pyridinique pour donner un sel quaternaire avec l'iodure de méthyle (91), la nicotine réagit avec une quantité équimoléculaire de bromure d'octyle en formant un sel quaternaire sur l'azote pyridinique (17). Ultérieurement, d'autres sels de monoalcoylnicotinium ont été préparés sans que la position exacte du reste alcoyle dans la molécule ait été précisée (124, 79, 115).

Pour opter entre les formules VIII et IX, nous avons eu recours à une réaction caractéristique des sels de pyridinium quaternaires (X). D'après KARRER et BENZ (49), ces composés sont réduits par l'hydrosulfite de sodium en solution bicarbonatée aqueuse. Une coloration orangée caractéristique, due probablement à un radical libre de nature semiquinonique (XI) se développe dans la solution. Rapidement, un dégagement gazeux survient et la coloration disparaît ; il se forme un dérivé N-substitué de l'*o*-dihydropyridine*, qu'on parvient quelquefois à isoler à l'état pur (XII). Cette réaction, observée tout d'abord pour les codéhydrases I et II (29,

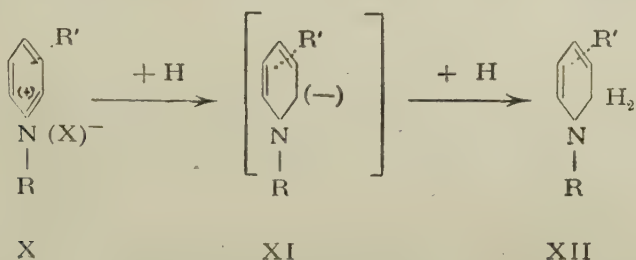
(1) On sait que l'action des alcalis sur les sels de glucosidyltriméthylammonium conduit au lévoglucosane (57) ; mais ici, aucun produit défini de ce type n'a pu être isolé.

(2) Voir dépliant spécial entre les pages 40 et 41.

* Voir note 1, page 49.

1, 37) et les substances chimiques plus simples qui possèdent le même squelette (Ex. l'iodométhylate de nicotinamide 60,56), a toujours été vérifiée depuis (54,58,50 à 53,78,36). C'est pourquoi nous l'avons appliquée aux combinaisons glucosidiques de la nicotine.

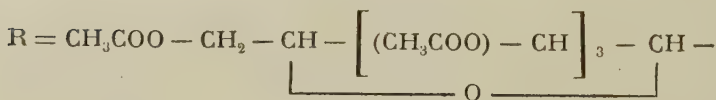
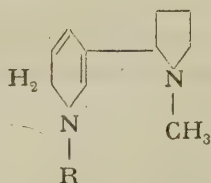
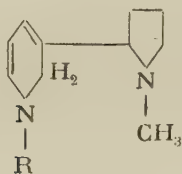
Quelques décigrammes du dérivé désacétylé (chlorure) sont dissous dans un peu d'eau : à la solution incolore ainsi obtenue, on ajoute un excès de solution aqueuse d'hydrosulfite et de bicarbonate de sodium, préparée extemporanément. Une coloration orangée se développe, qui disparaît après une minute pour faire place à un dégagement gazeux. Les essais de réduction du « gluco-



side » acétylé sont un peu moins significatifs, car le produit de départ est légèrement coloré. Cependant, un dégagement gazeux et une mousse abondante se forment lorsqu'on traite le composé par $\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$ en milieu bicarbonaté. Nous avons essayé d'isoler le composé qui prend naissance dans la réaction, en utilisant la technique préconisée par KARRER pour le bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium (54). Mais dans le cas envisagé ici, aucune précipitation n'a lieu à la fin de la réaction. Par épuisement au chloroforme on extrait la base qui s'est formée ; à la suite de précipitations fractionnées du produit brut dans le benzène ou le mélange chloroforme-éther sans peroxydes, on isole une substance brune très altérable à l'air, qui réduit par simple tiédissement la liqueur de FEHLING, même diluée, ainsi qu'une solution de nitrate d'argent. Cette substance ne contient pas d'halogène mais ses constantes analytiques sont encore très éloignées de celles de la N-tétraacétylglucosidyl-*o*-dihydronicotine attendue (XIIIa ou XIIIb) :

calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$: C 58,27 H 6,93 N 5,66 ;
trouvé : C 52,17 H 5,87 N 4,84.

Une réduction du sel de nicotinium par $S_2O_4Na_2$ a eu lieu indiscutablement. En conséquence, la formule (IX) ne convient pas pour les combinaisons glucosidiques de la nicotine ; en effet, si l'azote pyrrolidinique était lié au glucose, il ne pourrait y avoir réduction puisque le noyau B est complètement saturé et que la pyridine et ses dérivés non substitués à l'azote ne réagissent pas avec l'hydrosulfite.



XIII a

XIII b

Toutefois, nous avons poursuivi nos recherches en vue d'isoler à l'état pur le dérivé de l'*o*-dihydronicotine*. Ceci nous a amené à remplacer l'hydrosulfite par d'autres réducteurs parmi lesquels le borohydrure de potassium BH_4K . Cette étude a servi de point de départ à la nouvelle méthode de préparation des *o*-dihydropyridines et des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées, exposée dans la deuxième partie de notre thèse.

Au cours de ce travail, nous avons observé que les *o*-dihydropyridines N-substituées*, contrairement aux sels quaternaires de départ, ne donnent pas de précipités avec le sel de Reinecke. Or par action de BH_4K sur la combinaison glucosidique désacétylée de la nicotine, on obtient, après coloration transitoire, dégagement gazeux et décomposition de l'excès de borohydrure par un acide, une solution qui ne précipite plus sous l'action du sel de Reinecke (1). Par conséquent, on peut assigner, sans doute possible, la formule VIII au produit de condensation entre la nicotine et l'acéto-bromoglucose, soit : *bromhydrate du bromure de tétraacétyl-2.3.4.6. D-glucopyranosidyl-1 (méthyl-1'pyrrolidyl-2')-3 pyridinium*.

(1) Cependant aucun produit pur pour l'analyse n'a pu être isolé, malgré tous les efforts déployés.

* Voir note 1, p. 49.

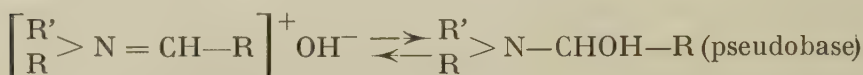
Comment expliquer le comportement différent des deux atomes d'azote de la nicotine en présence d'acétobromoglucose ? Dans un mémoire récent, HAYNES et TODD (36), ont étudié la réaction des bases tertiaires avec les dérivés acétohalogénés des sucres ; ils ont critiqué les conclusions de MICHEEL (76, 77) et montré que « apparemment, la formation de sels quaternaires et la déshydrohalogénéation sont des réactions simultanées ». Dans certains cas, la réaction évolue dans un sens ou un autre, selon la température (Ex. acétobromomannose et nicotinamide) ; dans d'autres cas, l'une des réactions est prédominante ou même exclusive dans les limites étroites de température imposées par la faible stabilité des composés en présence. Ainsi, l'acétobromoglucose donne facilement des sels quaternaires, d'une part avec la pyridine et ses dérivés, d'autre part avec la triméthylamine. Avec les autres bases, on ne peut éviter la formation presque exclusive du bromhydrate de l'amine. L'azote du noyau pyrrolidinique de la nicotine n'échappe pas à cette règle, mais la fixation d'une molécule d'acétobromoglucose sur l'azote pyridinique n'est pas empêchée pour autant.

Cependant, certains faits expérimentaux s'accordent mal avec la structure (VIII) que nous proposons pour les combinaisons glucosidiques de la nicotine. Ainsi, au cours d'expériences témoins, sans hydrosulfite, nous avons épuisé par le chloroforme une solution de « glucoside » acétylé, alcalinisée par CO_3HNa . Dans ces conditions, la totalité du produit est extraite de la phase aqueuse. Après évaporation de la solution chloroformique, il reste un résidu qui contient du brome. On élimine ce dernier par agitation avec de l'oxyde d'argent humide. La base ainsi libérée est peu alcaline et très fortement réductrice. Le dérivé bromé extrait au chloroforme et la base correspondante sont très altérables à l'air ; il n'a pas été possible d'isoler de composé défini à partir des produits bruts de la réaction.

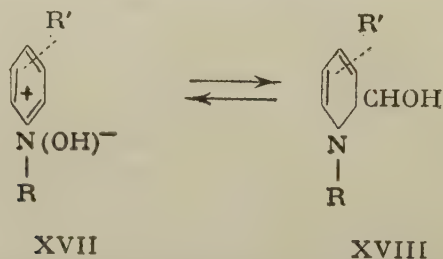
Certes, on peut admettre qu'en milieu alcalin l'acide bromhydrique fixé sur l'azote pyrrolidinique est déplacé tandis que le sel de glucosidylpyridinium est simplement relargué ($\text{VIII} \rightarrow \text{XIV} \rightarrow \text{XV}$). DECKER (20, 21) signale une réaction de ce type par action de la soude à 35 % sur l'iodométhylate d'amino-6 quinoléine. Mais alors comment expliquer qu'après remplacement du brome par -OH on obtienne une liqueur peu alcaline ? Les hydroxydes d'ammonium quaternaires sont en effet réputés pour leur forte basicité.

Et il ne s'agit pas là d'un cas isolé, car, d'après FISCHER et RASKE (30), une solution aqueuse de bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium, traitée par l'oxyde d'argent, donne une solution d'« hydroxyde » correspondant, « très faiblement alcaline au tournesol ».

Tous ces faits s'interprètent beaucoup mieux si l'on admet que les sels et hydroxydes de glucosidylpyridinium existent, au moins partiellement, sous une forme tautomérique (pseudosels et pseudobases). HANTZSCH et KALB (35) ont montré depuis longtemps qu'un grand nombre d'hydroxydes quaternaires dans lesquels l'azote est lié par une double liaison au carbone voisin, sont susceptibles d'exister sous une forme carbinolique isomère, peu alcaline, extractible aux solvants organiques :



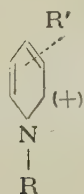
Certains sels d'ammonium quaternaires, tels les cyanures, peuvent se transformer par une réaction analogue en pseudosels. Ultérieurement, cette réaction a fait l'objet d'un grand nombre d'études, en particulier sur les bases pyridiniques à noyaux plus



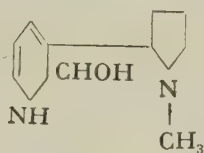
ou moins condensés ; les pseudobases et les pseudosels possèdent dans ce cas, le squelette des *o*-dihydropyridines (XVII $\rightarrow$ XVIII) et sont, comme elles facilement oxydables (32, 108, 62, 22, 23, 105). DECKER (20, 21), puis SKINNER (103) ont montré que dans tous les cas, on a un *équilibre mobile*, avec une forme souvent plus stable que l'autre (1). Enfin ASTON a indiqué dans une série de Mémoires (3), que la conjugaison du cycle semble le facteur déterminant de l'équilibre base ammonium $\rightleftharpoons$ pseudobase.

(1) L'existence constante de la forme pseudobasique, même non décelable directement, a permis d'expliquer un grand nombre de réactions des hydroxydes de pyridinium quaternaires, en particulier la formation de pyridones par oxydation.

Il ressort de ces différents travaux que la stabilité de la forme pseudobasique est fonction du nombre de formules électroniques distinctes, symétriques ou presque symétriques, qu'on peut lui attribuer ; l'effet de résonance est alors particulièrement net. BRADLOW et VANDERWERF (7) ont récemment indiqué les différentes formules électroniques possibles pour une pseudobase pyridinique β substituée, méthylée à l'azote. Le remplacement de ce groupe méthyle par un reste sucré acétylé augmente le nombre de formules électroniques et partant, la stabilité de la pseudobase. Ainsi, nous avons constaté expérimentalement qu'une solu-



XIX



XX

tion de bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium, faiblement alcalinisée par CO_3NaH était partiellement extractible au chloroforme. Dans les codéhydrases, la multiplication des formules électroniques possibles accroît encore davantage la stabilité de la pseudobase ; l'existence, soupçonnée depuis longtemps, du pseudocyanure de la codéhydrase (72) a été tout récemment confirmée (15) et on a également préparé un produit de transformation fluorescent de la pseudobase correspondante (46).

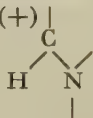
CIUSA et NEBBIA, en 1949, ont proposé une théorie légèrement différente (13, 14) et considèrent les codéhydrases comme des sels d'un ion carbonium, le carbone en α par rapport à l'azote étant chargé positivement ; l'azote reste toujours tertiaire (formule XIX) ; selon ces auteurs, non seulement la trigonelline ($\text{R} = \text{CH}_3$), mais encore l'acide et l'amide nicotinique ($\text{R} = \text{H}$) possèderaient une structure analogue, et dans plusieurs Mémoires très récents (par exemple 123), on attribue également la formule XIX aux sels de pyridinium quaternaires (1).

(1) L'acide nicotinique et ses dérivés (4), la nicotine et la pyridine (83) ne précipitent pas en solution alcaline sous l'action du sel de Reinecke ; l'existence dans un tel milieu de formes pseudobasiques ou carbonium, dérivées de l'o-dihydropyridine, permet une interprétation plausible de ces observations ; nous avons montré en effet, que les o-dihydropyridines ne précipitent pas par le sel de Reinecke.

D'autre part, en se basant sur les propriétés chimiques de la nicotine, LOWRY (69) avait proposé, dès 1929, de lui attribuer la formule XX lorsqu'elle est en solution aqueuse. Ceci se conçoit à la lumière des théories récentes : le nombre des formules électro-niques est en effet plus grand pour la nicotine que pour la pyri-dine.

En conséquence, les sels de glucosidylnicotinium auront ten-dance à exister sous forme de pseudosels beaucoup plus facile-ment que les dérivés correspondants de la pyridine. En milieu faiblement alcalin, on libère la pseudobase, à peine ionisée, extrac-tible au chloroforme, et très oxydable. La présence de brome dans l'extrait chloroformique indique vraisemblablement qu'il y a relar-gage partiel du sel d'ammonium quaternaire vrai, existant en équi-libre avec la pseudobase, et l'ensemble des formules tautomères (VIII $\rightleftharpoons$ XVI *a* ou *b*) rend bien compte, à notre avis, des propriétés physicochimiques des « combinaisons glucosidiques » de la nico-tine.

Remarque : Nous ne pouvons émettre aucune hypothèse sur le mode de liaison entre l'halogène (ou l'hydroxyle) et l'atome de carbone en α par rapport à l'azote ; il y a, soit liaison ionique vraie (théorie de CIUSA) $X^{(-)} \cdot C^{(+)}$ soit, liaison de cova-



lence (pseudosels de HANTZSCH) $\begin{array}{c} X \\ | \\ H-C-N \\ | \end{array}$ dans les formules XVI *a* ou *b*.

CHAPITRE VII

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Sur le plan biochimique, nos recherches apportent une contri-bution à l'interprétation du rôle de la nicotine dans l'économie fonctionnelle de la plante de Tabac :

DAWSON (19), après avoir montré que cet alcaloïde favorise la réduction des nitrates dans la racine, avait envisagé la présence dans la plante d'une combinaison de la nicotine douée de propriétés

oxydo-réductrices voisines de celles des codéhydrases. Une telle interprétation est reprise par CIFFERI (12).

Cette hypothèse physiologique pouvait être rapprochée des assertions de BARBIERI (5), selon lequel on pouvait isoler du Tabac en feuilles une combinaison glucoalcaloïdique, dans la mesure où cette structure glucoalcaloïdique peut être considérée comme élément constitutif d'une codéhydrase.

Nous avons infirmé l'existence de l'entité chimique décrite par BARBIERI. Par contre, nous avons synthétisé au cours de nos recherches des sels de glucosidyl-nicotinium. Certes, POLONOVSKI et LEMETTRE ont préparé quelques hétérosides d'alcaloïdes (quinine, atropine, hyoscyamine, morphine, etc... 68, 92). Ils ont été imités ultérieurement par de nombreux auteurs (par exemple, 10) ; mais, dans tous les cas étudiés, la base contient un groupement hydroxylé, alcoolique ou phénolique, sur lequel se fixe la molécule sucrée. Il en est de même dans les glucosides naturels d'alcaloïdes (alcaloïdes des *Veratrum*, etc...). Les « glucoalcaloïdes » des *Erythrina*, récemment étudiés par LAPIÈRE (67), semblent se rattacher à ce dernier type. Au contraire, les combinaisons glucosidiques de la nicotine et leurs dérivés sont à notre connaissance les premières substances « glucoalcaloïdiques » où la liaison entre la base et l'ose s'effectue par l'intermédiaire d'un atome d'azote tertiaire (1) : ce caractère essentiel les rapproche chimiquement de la structure classique des codéhydrases.

Une confirmation complète des vues de DAWSON aurait exigé la mise en évidence d'une entité chimique comparable à celle que nous avons synthétisée ; or, nous n'en avons pas trouvé trace dans les feuilles. Encore faut-il signaler que DAWSON parle du rôle de la nicotine dans la *racine* ; on sait en effet maintenant, malgré des travaux très récents partiellement contradictoires (71), que cet alcaloïde est synthétisé dans la racine et simplement excrété par la feuille (18,31).

Il resterait donc à rechercher l'existence de l'entité envisagée au niveau de la racine.

Sur le plan purement chimique, l'isolement par synthèse d'une combinaison glucosidique de la nicotine, dont la structure présente

(1) L'étude pharmacodynamique de ces combinaisons est actuellement entreprise par M. A. QUEVAUVILLER ; les premiers résultats indiquent que la toxicité de la nicotine a presque complètement disparu ; les travaux sont poursuivis pour voir si les différentes propriétés caractéristiques de cet alcaloïde sont conservées.

des analogies indéniables avec celle des codéhydrases, nous a conduit à orienter nos recherches vers l'étude des *o*-dihydropyridines et des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées (1).

En particulier, nous avons réussi à mettre au point une méthode de préparation générale et simple de ces composés par réduction des sels de pyridinium quaternaires au moyen du borohydrure de potassium BH_4K .

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

DE LA PREMIÈRE PARTIE

1. E. ADLER, H. HELLSTRÖM et H. von EULER. — *Z. physiol. Chem.*, (1936), **242**, 225.
2. S. ALLEN and Sons, Ltd., et T. F. WEST. — Brevet britannique 544.897, (1942).
3. J. G. ASTON. — *J. amer. chem. Soc.*, (1930), **52**, 5254; (1931), **53**, 1448 ; J. G. ASTON et Ch. W. MONTGOMERY. — *J. amer. chem. Soc.*, (1931), **53**, 4298 ; J. G. ASTON et P. A. LASSELLE. — *J. amer. chem. Soc.*, (1934), **56**, 426 ; J. G. ASTON, D. E. AILMAN, C. H. SCHEUERMANN et J. M. KOCH. — *J. amer. chem. Soc.*, (1934), **56**, 1163.
4. F. J. BANDELIN et J. V. TUSCHHOFF. — *J. amer. Pharm. Assoc.*, (1951), **40**, 245.
5. N. A. BARBIERI. — *Atti Lincei.*, (1928), **7**, 764.
6. G. BERTRAND et M. JAVILLIER. — *Bull. Sci. Pharmacol.*, (1909), **16**, 7.
7. H. L. BRADLOW et C. A. VANDERWERF. — *J. org. Chem.*, (1951), **16**, 73.
8. H. BROCKMANN et H. SCHODDER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1941), **74**, 73.
9. H. CARLSOHN et P. NEUMANN. — *J. prakt. Chem.*, (1937), **147**, 38.
10. P. CASPARIS, E. KÜHNI et R. LEINZINGER. — *Pharm. Acta Helv.*, (1949), **24**, 145.
11. A. CHEVALIER et H. F. EMMANUEL. — *Le tabac*, Paris, (1942).
12. R. CIFFERI. — *Il tabacco*, (1947), **57**, 19 ; *Atti Inst. Botan. Univers. Laborat. Crittogam. Pavia*, (1949), (5), **6**, 95.
13. W. CIUSA et G. NEBBIA. — *Acta Vitaminologica*, (1950), **4**, 145.
14. W. CIUSA et G. NEBBIA. — *Boll. d. Soc. Ital. Biol. Sperimentale*, (1949), **25**, 76.

(1) Les résultats obtenus dans ces recherches ont fait l'objet de plusieurs Notes préliminaires (85, 86, 88) et sont exposés dans la deuxième partie de cette thèse.

15. S. P. COLOWICK, N. O. KAPLAN et M. M. CIOTTI. — *J. biol. Chem.*, (1951), **191**, 447.
16. J. CUZIN, A. FARDY, M. CODOUNIS et D. SCHWARTZ. — *C. R.*, (1950), **231**, 1548.
17. T. F. DANKOVA, E. I. GENKIN et N. A. PREOBRAZHENSKII. — *J. Chim. gén. Russe*, (1945), **15**, 189.
18. R. F. DAWSON. — *Amer. J. Botany*, (1942), **29**, 66 et 813.
19. R. F. DAWSON. — *Plant Physiology*, (1946), **21**, 115.
20. H. DECKER et A. KAUFMANN. — *J. prakt. Chem.*, (1911), **84**, 219.
21. H. DECKER et A. KAUFMANN. — *J. prakt. Chem.*, (1911), **84**, 425.
22. J. J. DOBBIE, A. LAUDER et Ch. TINKLER. — *J. Chem. Soc.*, (1903), **83**, 598 ; *J. Chem. Soc.*, (1904), **85**, 121.
23. J. J. DOBBIE et Ch. TINKLER. — *J. Chem. Soc.*, (1904), **85**, 1005.
24. B. EMMERT et E. ASENDORF. — Brevet allemand 693.415, (1938) ; *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1939), **72**, 1189 ; B. EMMERT et E. PIROT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1941), **74**, 714.
25. A. ÉTARD. — *C. R.*, (1893), **117**, 278.
26. H. von EULER, H. ALBERS et F. SCHLENK. — *Z. physiol. Chem.*, (1935), **237**, I.
27. H. von EULER et E. ADLER. — *Z. physiol. Chem.*, (1936), **238**, 233.
28. H. von EULER, H. ALBERS et F. SCHLENK. — *Z. physiol. Chem.*, (1936), **240**, 113.
29. H. von EULER, E. ADLER et H. HELLSTRÖM. — *Z. physiol. Chem.*, (1936), **241**, 239.
30. E. FISCHER et K. RASKE. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1910), **43**, 1750.
31. A. FREY-WYSSLING. — *Experimental Cell Research*, (1949), *Suppl. I*, 294.
32. J. GADAMER. — *Arch. d. Pharm.*, (1905), **243**, 12, 30, 31, 43 ; (1908), **246**, 89.
33. P. GISQUET et H. HITIER. — *La Production du Tabac*, Paris Baillière, (1951).
34. W. GRASSMANN et K. von ARNIM. — *Ann.*, (1934), **509**, 288.
35. A. HANTZSCH et M. KALB. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1899), **32**, 3109.
36. L. J. HAYNES et A. R. TODD. — *J. Chem. Soc.*, **1950**, 303.
37. H. HELLSTRÖM. — *Z. physiol. Chem.*, (1937), **246**, 155.
38. K. HESS et F. MICHEEL. — *Ann.*, (1928), **466**, 100.
39. F. HOFFMANN LA ROCHE et Co., A. G. — Brevet Suisse 195.322, (1938).
40. F. HOFFMANN LA ROCHE et Co., A. G. — Brevets Suisses 199.955 et 199.956, (1938).
41. E. KAHANE et R. COUPECHOUX. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1936), **3**, 1588.
42. P. KALNIN. — *Helv. Chim. Acta*, (1928), **11**, 977.

43. J. KAPFHAMMER et C. BISCHOFF. — *Z. physiol. Chem.*, (1930), **191**, 179.
44. J. KAPFHAMMER et R. ECK. — *Z. physiol. Chem.*, (1927), **170**, 294.
45. J. KAPFHAMMER et H. SPÖRER. — *Z. physiol. Chem.*, (1928), **173**, 245.
46. N. O. KAPLAN, S. P. COLOWICK et C. C. BARNES. — *J. biol. Chem.*, (1951), **191**, 461.
47. S. KARJALA et K. P. LINK. — *J. amer. chem. Soc.*, (1940), **62**, 917.
48. P. KARRER. — *Brevet U.S.A.*, 2.146.899, (1939).
49. P. KARRER et F. BENZ. — *Helv. Chim. Acta*, (1936), **19**, 1028.
50. P. KARRER, T. ISHII, F. W. KAHNT et J. Van BERGEN. — *Helv. Chim. Acta*, (1938), **21**, 1174.
51. P. KARRER, F. W. KAHNT, R. EPSTEIN, W. JAFFÉ et T. ISHII. — *Helv. Chim. Acta*, (1938), **21**, 223.
52. P. KARRER et W. MANZ. — *Helv. Chim. Acta*, (1946), **29**, 1152.
53. P. KARRER, A. PLETSCHER et W. MANZ. — *Helv. Chim. Acta*, (1947), **30**, 1146.
54. P. KARRER, B. H. RINGIER, J. BÜCHI, H. FRITZSCHE et U. SOLMSEN. — *Helv. Chim. Acta*, (1937), **20**, 55.
55. P. KARRER et H. SCHMID. — *Helv. Chim. Acta*, (1946), **29**, 1853.
56. P. KARRER, G. SCHWARZENBACH, F. BENZ et U. SOLMSEN. — *Helv. Chim. Acta*, (1936), **19**, 811.
57. P. KARRER et A. P. SMIRNOFF. — *Helv. Chim. Acta*, (1921), **4**, 817.
58. P. KARRER et F. J. STARE. — *Helv. Chim. Acta*, (1937), **20**, 418.
59. P. KARRER et J. TER KUILE. — *Helv. Chim. Acta*, (1922), **5**, 870.
60. P. KARRER et O. WARBURG. — *Biochem. Z.*, (1936), **285**, 297.
61. P. KARRER, A. WIDMER et J. STAUB. — *Helv. Chim. Acta*, (1924), **7**, 519.
62. A. KAUFMANN et R. STRÜBIN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1911), **44**, 680.
63. H. KING. — *J. Chem. Soc.*, **1949**, 3263.
64. F. KÖGL, H. DUISBERG et H. ERXLEBEN. — *Ann.*, (1931), **489**, 156.
65. A. KORNBERG et W. E. PRICER. — *J. biol. Chem.*, (1950), **186**, 557.
66. R. KUHN et L. BIRKOFER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1938), **71**, 621.
67. C. LAPIÈRE. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1949), **31**, 862 ; *J. Pharm. Belgique*, (1951), **6**, 71 ; C. LAPIÈRE et R. ROBINSON. — *Chem. and Ind.*, (**1951**), 650.
68. A. LEMETTRE. — *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lille, (1932).
69. T. M. LOWRY et W. V. LLOYD. — *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1376.
70. T. M. LOWRY et W. V. LLOYD. — *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1771.
71. M. F. MASHKOVTSSEV et A. A. SIROTENKO. — *C. R. Acad. Sc. U.R.S.S.*, (1951), **79**, 487.

72. O. MEYERHOF, P. OHLMEYER et W. MÖHLE. — *Biochem. Z.*, (1938), **297**, 113.
73. Ch. MEYSTRE et K. MIESCHER. — *Helv. Chim. Acta*, (1944), **27**, 231.
74. F. MICHEEL. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1929), **62**, 687.
75. F. MICHEEL et K. HESS. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1927), **60**, 1898.
76. F. MICHEEL et H. MICHEEL. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1930), **63**, 386.
77. F. MICHEEL et H. MICHEEL. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1932), **65**, 253.
78. O. MUMM et J. DIEDERISCHEN. — *Ann.*, (1939), **538**, 195.
79. J. B. NIEDERL et M. E. Mac GREAL. — Brevet U.S.A., 2.507.925, (1950).
80. H. OHLE, W. MARECEK et W. BOURJAU. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1929), **62**, 833.
81. H. OHLE et W. MARECEK. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1930), **63**, 612.
82. H. OHLE et K. SPENCKER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1926), **59**, 1836.
83. J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1949), **16**, 594.
84. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1950), **231**, 1506.
85. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 260.
86. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 316.
87. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 800.
88. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 1200.
89. W. M. PARTRIDGE et W. F. SHORT. — *J. Chem. Soc.*, **1947**, 390.
90. E. PATERNÓ. — *Gazz. Chim. Italiana*, (1914), **44**, 99.
91. A. PICTET et P. GENEQUAND. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1897), **30**, 2117.
92. Max et Michel POLONOVSKI et A. LEMETTRE. — *J. Pharm. Chim.*, (1933), **17**, 145.
93. Th. POSTERNAK. — *Helv. Chim. Acta*, (1950), **33**, 1597.
94. N. PUTOCHIN. — *J. Chim. Phys. Russe*, (1927), **59**, 761.
95. F. RATZ. — *Monatsh.*, (1905), **26**, 1241.
96. S. SABETAY et J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1947), **225**, 887.
97. Ch. SANNIÉ. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1937), **4**, 580.
98. F. SCHLENK. — *Die Naturwissenschaften*, (1940), **28**, 46.
99. F. SCHLENK. — *Arch. Biochem.*, (1943), **3**, 93.
100. F. SCHLENK et H. VON EULER. — *Arkiv för Kemi, Mineral. o. Geol.*, (1936), **12 B**, n° 21.
101. H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, (1947), **30**, 1162.
102. H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, (1947), **30**, 2081.
103. B. SKINNER. — *J. Chem. Soc.*, **1950**, 823.
104. I. A. SOLOMONS et P. P. REGNA. — *J. amer. chem. Soc.*, (1950), **72**, 2974.
105. P. STEINER. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1924), **6**, 231.
106. C. B. THORNE et W. H. PETERSON. — *J. biol. Chem.*, (1948), **176**, 413.
107. C. H. TILFORD, R. SHELTON et H. G. Van CAMPEN. — *J. amer. chem. Soc.*, (1948), **70**, 4001.

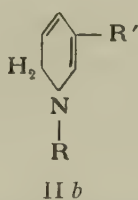
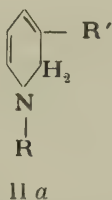
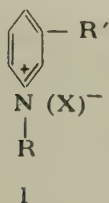
108. CH. TINKLER. — *J. Chem. Soc.*, (1906), **89**, 856 ; (1911), **99**, 1340.
109. O. TUNMANN. — *Apothek. Ztg.*, (1918), **33**, 485.
110. O. WARBURG et W. CHRISTIAN. — *Helv. Chim. Acta*, (1936), **19**, E 79,
111. O. WARBURG et W. CHRISTIAN. — *Biochem. Z.*, (1936), **286**, 81.
112. O. WARBURG et W. CHRISTIAN. — *Biochem. Z.*, (1936), **287**, 291.
113. O. WARBURG, W. CHRISTIAN et A. GRIESE. — *Biochem. Z.*, (1935), **279**, 143.
114. O. WARBURG, W. CHRISTIAN et A. GRIESE. — *Biochem. Z.*, (1935), **282**, 157.
115. L. WEIL, C. F. WOODWARD, F. L. HOWARD et H. L. KEIL. — Brevets U.S.A., 2.524.094, (1950), et 2.541.138, (1951).
116. A. WERNER et G. RICHTER. — *Z. anorg. Chem.*, (1897), **15**, 243.
117. J. P. WIBAUT et J. Th. HACKMANN. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, (1932), **51**, 1157.
118. H. WIELAND, K. BÄHR et B. WITKOP. — *Ann.*, (1941), **547**, 156.
119. H. WIELAND, W. KONZ et R. SONDERHOFF. — *Ann.*, (1937), **527**, 160.
120. H. WIELAND et H. J. PISTOR. — *Ann.*, (1938), **536**, 68.
121. H. WIELAND, H. J. PISTOR et K. BÄHR. — *Ann.*, (1941), **547**, 140.
122. K. WINTERFELD et L. H. BIJL. — *Ann.*, (1949), **561**, 107.
123. R. WIZINGER et K. WAGNER. — *Helv. Chim. Acta*, (1951), **34**, 2290.
124. C. F. WOODWARD et R. C. PROVOST Jr. — Brevet U.S.A., 2.456.851, (1948).
125. G. ZEMPLÈN, Z. CSÜRÖS et Z. BRUCKNER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1928), **61**, 927.
126. G. ZEMPLÈN et Z. BRUCKNER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1928), **61**, 2481.

DEUXIÈME PARTIE

LES *o*-DIHYDROPYRIDINES ET LES TÉTRAHYDRO-1.2-5.6 PYRIDINES N-SUBSTITUÉES

INTRODUCTION

On sait que les sels de pyridinium quaternaires (formule I) sont réduits par l'hydrosulfite de sodium en dérivés de l'*o*-dihydropyridine (formules II *a* ou II *b*) (1) ; il se forme transitoirement une coloration orangée spécifique. Cette réaction n'est cependant pas absolument générale et, même dans les cas favorables, elle est souvent infidèle.



Ces inconvénients nous ont incité à rechercher un réducteur plus efficace que l'hydrosulfite pour préparer les dihydropyridines N-substituées. Nous espérons en particulier obtenir à l'état de pureté, à partir des sels quaternaires de glucosidylnicotinium, les

(1) M. E. PULLMAN, A. SAN PIETRO et S. P. COLOWICK (64) ont montré en 1954 que certains sels de pyridinium quaternaires, en particulier les codéhydrases, étaient réduits par

dérivés correspondants de l'*o*-dihydronicotine (voir 1^{re} partie, Ch. VI). Ces recherches nous ont conduit à remplacer l'hydro-sulfite par l'hydrure de lithium-aluminium puis par le borohydrure de potassium BH_4K . La réduction des sels de pyridinium quaternaires par ces réactifs permet, dans quelques cas, d'isoler les *o*-dihydropyridines à l'état de pureté (voir note 1, p. 49), mais très fréquemment elle est plus énergique et conduit aux tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées, ou tout au moins à un mélange de dérivés dihydrogénés et tétrahydrogénés.

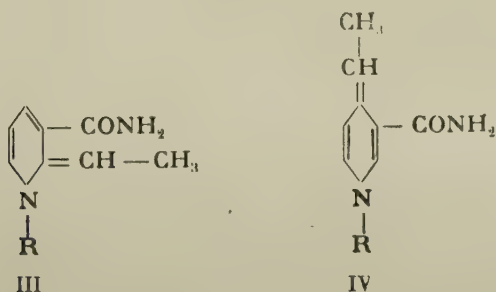
Or, comme nous le montrons dans les Chapitres I et II, il n'y a pas de méthode générale pratique qui permette de préparer les composés appartenant à ces deux séries ; on ne connaît d'ailleurs qu'un petit nombre d'*o*-dihydro- et de tétrahydro-1.2-5.6 pyridines. Cependant l'importance de ces deux fonctions est indéniable. D'une part, un certain nombre d'alcaloïdes, en particulier l'arécoline, possèdent un noyau tétrahydro-1.2-5.6 pyridinique, ou peuvent se préparer à partir de composés ayant ce noyau dans leur molécule (cocaïne à partir de l'anhydroecgonine, atropine à partir de la tropidine, etc...). D'autre part, les dihydrocodéhydrases, qui sont des dihydropyridines substituées en β , jouent un rôle essentiel dans les réactions d'oxydoréduction cellulaires, et aussi dans la fixation de gaz carbonique par les organismes vivants, comme on l'a montré récemment.

C'est pourquoi nous avons étudié plus en détail la réduction des sels de pyridinium quaternaires par BH_4K , et accessoirement par LiAlH_4 en fonction des radicaux fixés sur l'azote et en position β dans le noyau. Nous avons ainsi mis au point une technique qui permet la préparation sélective des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées à l'état pur, et une autre qui favorise la formation du dérivé *o*-dihydrogéné. A la suite de cette étude, nous avons isolé un certain nombre de composés nouveaux et nous avons préparé, avec des rendements meilleurs et plus sim-

l'hydrosulfite de sodium en dérivés de la dihydro-1.4 pyridine (formule II c). Aussi la formule unanimement admise jusqu'ici pour plusieurs dihydropyridines risque d'être entachée d'une erreur (pour plus de renseignements à ce sujet, voir Ch. SANNIÉ et J. J. PANOUSE, 67, Adenda). En particulier il n'est pas permis d'affirmer, comme nous l'avions fait en 1952 lors de la soutenance de notre thèse, que $\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$ réduit toujours les sels de pyridinium quaternaires en *o*-dihydropyridines. Cependant nous n'avons pas systématiquement modifié le texte original ; en effet, seul le changement de formules des codéhydrases réduites est acquis avec certitude ; d'un autre côté une partie importante de la thèse était déjà imprimée lors de la publication du Mémoire de PULLMAN, SAN PIETRO et COLOWICK (Ex. : Combinaisons glucosidiques de la nicotine, 56. Voir aussi 57, 58, 66, 67).

plement que les anciennes méthodes, des substances difficilement obtenues jusqu'à ce jour, en particulier l'arécoline.

Un autre problème a retenu également notre attention. D'après une publication récente de GINSBURG, la N-méthyl-*o*-dihydro-nicotinamide et la dihydrocodéhydrase se combinent à l'acétaldéhyde pour donner des composés de type III. Cette réaction se fait dès la température ordinaire avec grande facilité et présente un intérêt certain par ses incidences biologiques (voir Chapitre IX, et 66). C'est pourquoi il importait de vérifier l'exactitude de ces affirmations; nous avons montré qu'effectivement les soi-disant *o*-dihydropyridines* se combinent avec l'acétaldéhyde : il y a élimination d'une molécule d'eau. Cette réaction peut être étendue aux dihydropyridines non substituées dans le noyau. Toutefois il n'est pas certain que la condensation s'effectue sur le carbone en α comme l'indique GINSBURG (1). Au cours de ces recherches, nous avons observé incidemment que les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées donnent avec l'acétaldéhyde un produit de condensation que l'on peut distiller, mais dont le picrate est identique à celui de la tétrahydropyridine de départ.



Ces différentes considérations nous ont conduit à établir le *plan d'étude* suivant :

Chapitres I et II : Données principales relatives aux *o*-dihydro- et aux tétrahydro-1.2-5.6 pyridines. Ces courtes revues sont en effet indispensables pour permettre de suivre l'exposé des recherches expérimentales. Ces mises au point ont été récemment pu-

* Voir note 1, page 49.

(1) Comme nous l'avons montré récemment (67), il est même très probable que la condensation s'effectue en position 4 du noyau pour donner des composés de formule IV. Ceci milite en faveur de la structure parahydrogénée attribuée à la dihydropyridine de départ, à la suite des récentes découvertes de PULLMAN, SAN PIETRO et COLOWICK (64).

bliées dans le *Bulletin de la Société chimique de France* (57, 58). Aussi, avec l'assentiment de MM. DUPONT et SANNIÉ, a-t-il décidé de ne pas les imprimer de nouveau.

Chapitre III : Recherches préliminaires en vue de réduire les sels de pyridinium quaternaires en dérivés de l'*o*-dihydropyridine : essais à l'hydrosulfite de sodium, à la rongalite.

Chapitre IV : Etude systématique de la réduction par BH_4K , et secondairement par LiAlH_4 , des sels de pyridinium quaternaires non substitués dans le noyau, en fonction du radical fixé sur l'azote et des conditions opératoires. *Chapitre V* : Réduction des sels de pyridinium substitués en β dans le noyau, en insistant particulièrement sur la *synthèse des alcaloïdes de la noix d'arec*.

Le *chapitre VI* sera réservé à la discussion des résultats obtenus au cours de ces réductions.

Dans le *chapitre VII* seront rassemblés les résultats de nos recherches sur les propriétés des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées, en particulier sur la condensation de ces composés avec l'acétaldéhyde.

Chapitre VIII : Etude de quelques propriétés des *o*-dihydropyridines N-substituées.

Chapitre IX : Travaux personnels sur la réaction de GINSBURG ; extension aux dihydropyridines non substituées dans le noyau et étude des produits formés dans cette condensation. Importance biologique de la réaction entre les aldéhydes et les cétones d'une part, et les *o*-dihydropyridines d'autre part*, en particulier dans le domaine de la chimiosynthèse et de la photosynthèse. Ce chapitre a été publié in extenso dans le *Bulletin de la Société de Chimie biologique* (66) sous le titre : « Sur le mécanisme de l'action des codéhydrases. — I. — Réaction des composés carbonylés avec les *o*-dihydropyridines N-substituées », et nous renvoyons le lecteur à ce Mémoire.

De même, le problème de la structure des soi-disant *o*-dihydropyridines substituées en 3 dans le noyau (formules II *a*, *b*, ou *c*), évoquée dans le *chapitre X* de la thèse a fait l'objet d'un Mémoire publié récemment (67). Cet exposé est plus d'actualité que le texte original de la thèse, car nous avons tenu compte des découvertes très récentes de PULLMAN, SAN PIETRO et COLOWICK dans ce domaine (voir note 1, p. 49).

* Voir note 1, page 49.

CHAPITRE I

LES *o*-DIHYDROPYRIDINES (ou dihydro-1,2 pyridines)

Voir à ce sujet : *Bulletin de la Société Chimique de France*, (1953), **20**, D. 53.

CHAPITRE II

LES TÉTRAHYDRO-1,2-5,6 PYRIDINES (ou Δ 3,4- pipéridéines)

Voir à ce sujet : *Bulletin de la Société Chimique de France*, (1953), **20**, D. 60.

CHAPITRE III

RÉDUCTION DES SELS DE PYRIDINIUM QUATERNAIRES ESSAIS PRÉLIMINAIRES

Avant de réduire par l'hydrosulfite de sodium le chlorure de tétraacétylglucosidylnicotinium (voir 1^{re} partie, Ch. VI), nous avons effectué une réaction du même type déjà décrite dans la littérature. Nous avons traité par $S_2O_4Na_2$ technique sec et en suivant le mode opératoire décrit par KARRER (30) le bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium, préparé d'après FISCHER et RASKE (17) : nous avons obtenu avec un rendement de 59 % la tétraacétylglucosidyl-*o*-dihydropyridine attendue, F. 163° (littérature, F. 154-155°, ¹).

La vérification de la réaction de GINSBURG (condensation entre

(1) Tous nos points de fusion ont été pris sur le bloc de Köfler et non au tube capillaire, ce qui peut expliquer les différences observées.

l'acétaldéhyde et les *o*-dihydronicotinamides N-substituées (19), était également un des objectifs de nos recherches ; aussi avons-nous essayé de préparer les soi-disant N-méthyl- et N-tétraacétylglucosidyl-*o*-dihydronicotinamides* en réduisant les sels quaternaires correspondants par $S_2O_4Na_2$.

Nous avons réduit, selon HAYNES et TODD (21) le bromure de N-tétraacétylglucosidylnicotinamide (1) ; la cristallisation du dérivé obtenu est survenue difficilement (F. 163°, littérature F. 157-158°) et les rendements (25 à 30 %) sont très inférieurs à ceux qu'avait obtenus KARRER (67,5 %) (30).

Nous avons également réduit l'iodométhylate de nicotinamide (2) par l'hydrosulfite, soit en présence de soude en excès (28), soit en présence de CO_3Na_2 (32), mais nous n'avons jamais isolé que des traces de dérivés dihydrogénés sous forme d'une huile incristallisable. Il s'est formé, selon toute vraisemblance, un complexe stable, soluble dans l'eau, entre les produits azotés et l'hydrosulfite (ou le sulfite) ; en effet, même après destruction de l'excès de réactif par acidification et alcalinisation ultérieure, aucun produit basique n'est extractible aux solvants organiques. Nous sommes sûr qu'il y a eu effectivement réduction car la coloration orangée transitoire caractéristique a été toujours observée.

L'hydrosulfite technique utilisé ne permet donc pas d'obtenir les composés désirés. Or, il était à peu près impossible, à l'époque, de se procurer dans le commerce le réactif pur. Comme ce réducteur présente par ailleurs de nombreux inconvénients (Cf. Ch. I, 2^e partie, et 57), ceci nous a amené à rechercher un produit plus efficient pour transformer les sels de pyridinium quaternaires en *o*-dihydropyridines.

Nous avons utilisé tout d'abord la « *rongalite* » ou formol-sulfoxylate de sodium de formule $OH-CH_2-O-SO_3Na$. C'est en effet un succédané *stable* de l'hydrosulfite ; les réactions de décomposition de ces deux corps sont analogues :

* Voir note 1, page 49.

(1) Préparé avec un rendement de 57 % par condensation de l'acétobromoglucose et de la nicotinamide au sein de cyanure de méthyle (21), et recristallisé de méthanol (F. 252°, littérature 195-200°).

(2) Les rendements en iodométhylate de nicotinamide, préparé selon KARRER (32) sont très faibles en regard de ceux qu'on obtient si l'on effectue la réaction au sein de l'alcool absolu (94 %) (F. 209°, littérature 204°) ; en effet, en absence de solvant, il se forme des nodules de produit de départ inattaqués par ICH_3 .



Le sulfoxylate formé serait dans les deux cas le véritable agent réducteur (3). Avec la rongalite, nous espérions non seulement réduire les sels de pyridinium, mais encore fixer sur le dérivé dihydrogéné l'aldéhyde formique libéré dans l'équation (B), selon une réaction analogue à celle de GINSBURG et facilitée par l'état naissant des composés en présence.

Nous avons ainsi traité le bromure de N-tétraacétylglucosidylpyridinium par la rongalite dans des conditions très voisines de celles utilisées pour la réduction à l'hydrosulfite.

Le réactif est préparé extemporanément en dissolvant 2,5 g. de rongalite commerciale dans 30 cm³ d'une solution aqueuse contenant 1,42 g. de CO₃NaH pur, et préalablement saturée d'azote et de CO₂. D'autre part, on dissout 2 g. de bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium pur dans 20 cm³ d'eau et on mélange les deux solutions sous courant d'azote; il ne se forme pas de coloration orangée transitoire. Après 45 m. la solution commence à se troubler; peu à peu le trouble se transforme en précipité. On filtre et on isole ainsi 8 % environ de dihydropyridine recristallisée et identifiée par fusion mélangée (F. 163°) avec le produit préparé à l'aide de S₂O₄Na₂.

Nous avons échoué dans nos tentatives pour isoler un produit défini des eaux-mères. Entre autres le chloroforme n'extraît qu'une faible quantité d'un produit brun, pâteux; d'autre part les eaux-mères, après acidification pour détruire l'excès de réactif, ont été traitées par un gros excès de soude; nous espérions ainsi rompre la liaison entre le reste sucré et le noyau pyridinique. Nous avons alors entraîné à la vapeur d'eau, mais on n'isole, à partir du distillat, qu'une très petite quantité de bases à l'état de picrate pâteux (F. 130-135°) trop peu abondant pour être étudié.

Nous avons également essayé de réduire le bromure de N-tétraacétylglucosidylpyridinium par la rongalite à chaud; la réduction est un peu plus rapide, les rendements légèrement augmentés (15 %); mais là encore nous n'avons pu tirer aucun produit défini des eaux-mères.

A la suite de ces recherches nos essais de réduction par la rongalite ont été abandonnés.

Les récents travaux de KARRER en série quinoléique (voir

Chapitre I, et 57) nous ont alors incité à utiliser l'hydrure double de lithium-aluminium comme agent réducteur ⁽¹⁾. D'après cet auteurs (27), « Les produits obtenus sont généralement plus purs et la réduction peut s'effectuer là où l'hydrosulfite ne donne aucun résultat ». Cependant KARRER ajoute « un inconvénient réside dans le fait que l'hydrure de lithium-aluminium réduit en même temps, dans les corps soumis à son action, toutes les fonctions qui peuvent se laisser réduire ».

Aussi, à première vue la réduction des sels quaternaires de la nicotinamide en dérivés *o*-dihydrogénés correspondants n'apparaît guère possible. Effectivement, deux essais de réduction de l'iodométhylate de nicotinamide par LiAlH_4 n'ont permis d'isoler aucun produit défini ; de plus la technique opératoire est délicate, car :

1) Le sel quaternaire n'est pas soluble dans la solution étherée de LiAlH_4 et il faut agiter mécaniquement le mélange.

2) Il se forme de grosses quantités d'alumine colloïdale quand on décompose le complexe intermédiaire par l'eau. La filtration est difficile, même en présence d'Hyflo-Super-Cel.

3) Les risques d'oxydation à l'air de la dihydropyridine formée sont considérables.

Il nous a semblé que l'on pouvait remplacer avantageusement LiAlH_4 par le borohydrure de potassium BH_4K ⁽²⁾. Ce réactif n'a pas encore été utilisé comme agent réducteur en chimie organique à notre connaissance ⁽³⁾ ; mais le borohydrure de sodium, de propriétés très voisines, a été quelque peu étudié. CHAIKIN et BROWN (8) ont montré en 1949 que BH_4Na est supérieur à LiAlH_4 dans les réductions sélectives des aldéhydes et des cétones en alcools correspondants. Il n'attaque pratiquement ni les acides, ni les anhydrides, ni les esters, ni les nitriles. En outre ce réactif est soluble dans l'eau et peut être conservé en flacons paraffinés sans altération notable. On en prépare extemporanément des solutions aqueuses à 10 ou 15 %, qu'on

(1) Nous remercions ici, bien vivement, M. le Professeur A. WILLEMART de nous avoir permis de préparer dans son laboratoire, selon une technique qu'il a préconisée (46) des quantités importantes de ce réactif. Nous remercions également M. PERNOT pour l'aide efficace qu'il nous a apportée dans cette préparation.

(2) Des quantités importantes de ce réactif sous forme d'une poudre blanc-crème à 90 % de pureté nous ont été procurées aimablement par M. le Professeur R. PAUL et la Société Rhône-Poulenc que nous tenons à remercier de leur générosité,

(3) Tout au moins en 1952.

peut stabiliser par addition de soude 0,2 N. Celles-ci perdent moins de 5 % de leur activité en deux semaines. En milieu fortement alcalin il y a simplement une légère décomposition à 100°; par contre le réactif est détruit intégralement en milieu acide avec libération d'hydrogène (1). Le seul inconvénient observé est la formation fréquente de complexes stables, souvent très difficiles à décomposer, entre les alcools et le borate qui prennent naissance dans la réduction.

Néanmoins ce réactif a été appliqué avec succès pour transformer les composés carbonylés en alcools, dans les cas particulièrement délicats; ex. réduction de l'adrénalone en adrénaline (11), des cétones de la série stéroïque (ex. 2, 13, 22, 84). La solubilité de BH_4Na dans l'eau en fait un réducteur de choix dans la série des sucres: réduction des lactones des acides aldoniques en aldoses ou en glycitols (83), des oses en alcools correspondants (1). On a également préconisé son application pour la préparation de catalyseurs d'hydrogénation efficaces par réduction des différents sels de métaux lourds (59) (2).

Signalons enfin que MATHEWS dans une courte note avait utilisé le borohydrure de sodium pour le dosage des codéhydrases (voir Chapitre I, 57 et 47).

Ainsi, l'emploi d'un borohydrure alcalin pour la réduction des sels de pyridinium quaternaires ne présentait a priori que des avantages sur LiAlH_4 (solubilité dans l'eau, sélectivité, application possible aux dérivés sucrés). En fait, ce réactif s'est révélé efficace, non seulement pour l'obtention des *o*-dihydropyridines N-substituées* mais aussi, dans la plupart des cas, pour la préparation des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines correspondantes (3). Nous avons donc utilisé presque exclusivement BH_4K dans nos expériences ultérieures.

(1) Le borohydrure de potassium s'est comporté d'une manière absolument identique, mais il n'est guère possible de dépasser une concentration de 10 % en solution aqueuse.

(2) Il existe également un borohydrure de lithium BH_4Li , plus instable que BH_4Na , soluble dans l'éther, se décomposant instantanément par l'eau, et dont les propriétés réductrices sont intermédiaires entre celles de BH_4Na et de LiAlH_4 (Ex. 7, 52, 77).

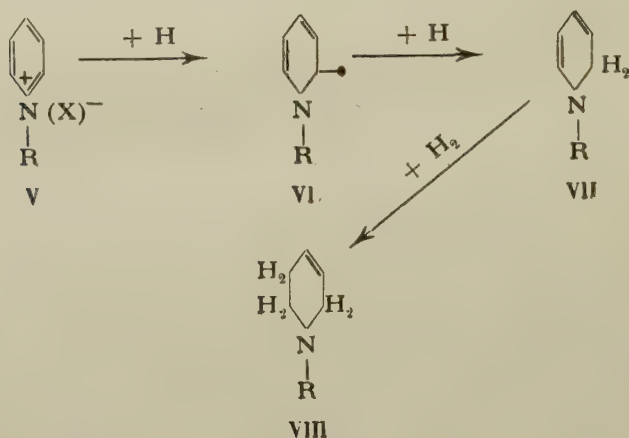
* Voir note 1, page 49.

(3) Nous avons également essayé de réduire les bases pyridiniques elles-mêmes par BH_4K (pyridine et nicotine); mais apparemment aucune réaction n'a eu lieu, même après chauffage ou long repos à la température ordinaire.

CHAPITRE IV

 RÉDUCTION PAR BH_4K ET LiAlH_4 DES SELS
 DE PYRIDINIUM QUATERNAIRES NON SUBSTITUÉS DANS LE NOYAU

1°. — Réduction de l'iodométhylate de pyridine :

A. Par BH_4K . Préparation de la N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine.

Lorsque l'on verse goutte à goutte dans une solution d'iodométhylate de pyridine (V, $\text{R} = -\text{CH}_3$, $\text{X} = \text{I}$) du borohydrure de potassium dissous dans de la soude aqueuse, il apparaît toujours une coloration orangée, assez stable en milieu fortement alcalin, mais très fugace en milieu peu basique; on observe ensuite un dégagement gazeux abondant, et on perçoit une odeur intense et désagréable de poisson pourri; le mélange réactionnel s'échauffe notablement. Le composé formé possède dès la température ordinaire une grande tension de vapeur; aussi :

1) il est très facilement entraîné à la vapeur d'eau ;

2) on évite difficilement de grosses pertes par volatilisation lorsqu'on évapore une solution étherée de cette amine; même avec une bonne colonne à rectifier, une importante quantité de bases passe dans le distillat. Ces observations nous ont conduit à adop-

ter la technique opératoire suivante pour isoler, avec un rendement optimum, le composé formé dans la réaction.

10 g. (0,083 mol.) d'iodométhylate de pyridine (F. 120°) sont dissous dans 100 cm³ d'eau distillée. On ajoute peu à peu 10 cm³ d'une solution de BH₄K à 10 % dans la soude aqueuse à 2 %. A la fin de l'addition on entraîne à la vapeur d'eau toute l'amine formée. Après refroidissement ou ajoute encore dans le mélange réactionnel 10 cm³ de solution de borohydrure, et on entraîne à la vapeur l'amine qui s'est formée de nouveau. Une troisième addition de réactif et une nouvelle ébullition sont nécessaires pour réduire la petite quantité d'iodométhylate qui n'a pas encore réagi et entraîner le produit de réduction ⁽¹⁾ ⁽²⁾.

Les distillats réunis, incolores et limpides, sont additionnés de lessive de soude; un liquide vient surnager, qu'on décante sous azote et qu'on sèche sur potasse (fraction A); les eaux-mères sont fortement alcalinisées et épuisées par un peu d'éther sans peroxydes qui enlève les dernières traces de base. L'éther est séché sur potasse, distillé, et on ajoute au résidu la fraction A rincée avec très peu d'éther anhydre sans peroxydes; on réduit ainsi au minimum les pertes dues à l'entraînement par les solvants.

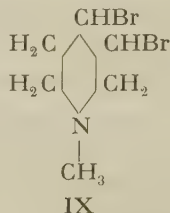
L'huile jaune pâle résiduelle (p. = 2,8 g.) est distillée sous courant d'hydrogène; on isole ainsi un liquide incolore s'il est fraîchement préparé (E. _{760 mm} = 112°), mais se résinifiant rapidement à l'air. On le met immédiatement en ampoules scellées sous azote. La composition centésimale est la suivante : C 73,83 , H 11,27 , N 14,79 ; elle diffère sensiblement de celle qui correspond à la N-méthyl-o-dihydropyridine C₆H₉N (VII, R = -CH₃), mais par contre s'accorde avec celle de la N-méthyltétrahydropyridine C₆H₁₁N (VIII, R = -CH₃); C 74,17 , H 11,41 , N 14,42 ; nous avons préparé le *picrate* de ce composé : F. 202°, de l'alcool, et son *iodométhylate* : F. 278°, de l'alcool. Les constantes du produit isolé et de ses dérivés sont en parfait accord avec celles décrites dans la littérature pour la N-méthyl-tétrahydro-1.2-5.6 pyridine : E. 112,5°, *picrate* : F. 201-202° (38), *iodométhylate* : F. 270° (38), 274-275° (65). D'autre part le composé

(1) Il est inutile d'effectuer la réduction sous un courant de gaz inerte, car la décomposition de l'excès de BH₄K libère de grosses quantités d'hydrogène.

(2) Il semble a priori plus simple d'ajouter d'emblée un excès plus grand de BH₄K, mais dans toutes les réductions des sels de pyridinium par le borohydrure, les rendements sont plus faibles si l'on n'élimine pas périodiquement le produit de la réaction.

isolé décolore le brome en solution acétique pour donner une dibromo-3.4 pipéridine IX qu'on extrait à l'éther après alcalinisation, et transforme en picrate :

calculé pour $C_6H_{11}NBr_2$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$: C 29,65 , H 2,90 ;
trouvé..... : C 29,82 , H 2,91 .
F. = 169°, après recristallisation dans l'eau (1).



Enfin la base que nous avons préparée, avec un rendement de 57 % en produit pur pour analyses, ne réduit pas le nitrate d'argent à froid, mais seulement à chaud, contrairement aux dérivés de l'*o*-dihydropyridine (voir 57, 58). Il ne peut donc y avoir aucun doute sur la structure VIII (p. 58) que nous lui attribuons.

B. Essais de réduction par BH_4K en méthyl-*o*-dihydropyridine.

La formation transitoire d'une coloration orangée dans la réaction précédente laisse supposer qu'il se fait intermédiairement un radical libre de nature semiquinonique VI (p. 58), puis la N-méthyl-*o*-dihydropyridine VII, par analogie avec la réduction par $S_2O_4Na_2$ des sels de pyridinium quaternaires (voir Ch. I, ou 57). Le dérivé dihydrogéné responsable de l'odeur de poisson pourri est réduit à son tour par l'excès de BH_4K en tétrahydropyridine d'odeur plus ammoniacale. Aussi nous avons pensé qu'avec une quantité calculée de borohydrure on obtiendrait uniquement le dérivé dihydrogéné ; plusieurs expériences effectuées dans ce sens n'ont abouti qu'à des échecs , on isole toujours la N-méthyl-tétrahydropyridine ; seuls les rendements diminuent.

Nous avons dit également qu'en *milieu alcalin* la coloration orangée était plus stable qu'en milieu neutre (Ch. I, ou 57) ; la présence de base semble donc freiner la réduction. Peut-on

(1) F. 169°, mais avec solidification ultérieure sur le bloc jusqu'à 190° environ ; ceci peut être dû à l'existence possible d'isomères optiques ou géométriques.

utiliser cette propriété des alcalis pour limiter la réaction et isoler de la sorte le dérivé dihydrogéné ? Nous avons effectué de très nombreux essais dans ce but. Au cours de ces expériences, nous avons constaté que *tout chauffage en présence de BH_4K doit être formellement proscrit si l'on veut éviter la transformation du dérivé dihydrogéné en tétrahydrogéné* ; mais il serait vain d'espérer aboutir au résultat cherché rien qu'en effectuant la réduction dans un mélange réfrigérant ; en effet à ce moment les premiers stades de la réaction sont considérablement ralentis ; le radical libre intermédiaire s'accumule dans le milieu et sa décomposition, lorsqu'elle s'amorce, entraîne une très forte élévation de température qu'on ne sait maîtriser, d'où obtention presque exclusive du dérivé tétrahydrogéné. Il faut donc décomposer le radical libre au fur et à mesure de sa formation et extraire le plus rapidement possible le dérivé dihydrogéné du mélange réactionnel. Toutes ces opérations doivent être effectuées sous courant d'hydrogène pour éviter une altération trop importante à l'air de l'*o*-dihydropyridine très instable.

Le mode opératoire suivant permet d'éviter au maximum la formation de dérivé tétrahydrogéné :

On prépare extemporanément une solution de BH_4K à 10 % dans la lessive de soude diluée au demi. D'autre part, on dissout 10 g. d'iodométhylate de pyridine dans 10 cm³ d'eau distillée et on ajoute la quantité de lessive de soude juste suffisante (6 cm³) pour qu'il se forme deux couches facilement émulsionnées par agitation. On refroidit dans la glace et on ajoute peu à peu 6 cm³ de solution de borohydrure, en agitant. Le mélange brunit en 15 m. environ, puis l'odeur d'*o*-dihydropyridine apparaît sans dégagement gazeux notable ; un liquide brun épais se dépose au fond du récipient. Peu à peu, dans les 15 m. suivantes, une huile brune vient surnager et le dégagement gazeux s'accélère ; on décante le plus rapidement possible cette huile brune, qu'on sèche sur potasse ; on ajoute encore 6 cm³ de solution de borohydrure et un peu de lessive de soude au mélange réactionnel. Après trois heures, la couche inférieure visqueuse a disparu ; la solution est devenue vert intense à reflets rouges ; l'huile qui la surmonte s'est également colorée en vert. On décante cette dernière et on sèche sur potasse, qui retient l'impureté verte en devenant déliquescence. Enfin la phase aqueuse est épuisée à l'éther sans peroxydes. La solution éthérée

est séchée sur potasse et le solvant est chassé. Au résidu on ajoute les huiles brunes obtenues précédemment. Les liquides réunis (p. = 2,2 g.) sont distillés sous hydrogène. On observe toujours une clarification, puis une résinification. Des gouttelettes huileuses se subliment vers 60-70°; elles sont presque incolores, mais très altérables à l'air; leur odeur est exactement identique à celle de la N-méthyl-o-dihydropyridine préparée selon HOFMANN (23); contrairement à la N-méthyl-tétrahydropyridine, cette huile est insoluble dans l'eau; elle réduit instantanément à froid le nitrate d'argent, se dissout avec une coloration rouge dans l'acide acétique et la solution ainsi préparée donne un précipité grumeleux sous l'action du brome. Aucun dérivé caractéristique n'a pu être préparé à partir de cette base, que l'on conserve en ampoules scellées sous azote.

Les analyses sont assez difficiles à effectuer à cause des explosions qui surviennent fréquemment durant la combustion :

calculé pour C_6H_9N :	C 75,79	, H 9,48	, N 14,73	;
trouvé..... :	C 74,52	, H 10,52	, N 14,16	.

Nous n'avons jamais pu obtenir un meilleur résultat dans la réduction ménagée de l'iodométhylate de pyridine par BH_4K , quels que soient les artifices utilisés (Ex. : remplacement de la soude par la diéthylamine, proportions différentes de réactifs, etc...).

Nous avons néanmoins décrit en détail le mode opératoire utilisé; en effet, avec des modifications minimales, ce procédé a été appliqué avec succès à la préparation des homologues supérieurs de la N-méthyl-o-dihydropyridine, soit à l'état pur (Ex. : N-n-propyl-o-dihydropyridine), soit légèrement souillés de dérivé tétrahydrogéné correspondant, ce qui à l'analyse se traduit par des teneurs en hydrogène légèrement supérieures à la théorie, et des valeurs en carbone légèrement déficientes (voir tableau III).

C. Réduction de l'iodométhylate de pyridine par $LiAlH_4$.

a) On suit exactement la technique décrite par KARRER pour l'iodométhylate d'isoquinoléine (68) : réduction en *solution étherée* sous bonne agitation. On décompose le mélange réactionnel par l'eau glacée; on extrait les bases libérées par de l'éther sans peroxydes et on isole après distillation du solvant une huile brune qui se résinifie très rapidement par chauffage et possède

tous les caractères du *dérivé dihydrogéné* plus ou moins polymérisé : odeur, réduction du nitrate d'argent à froid, précipitation par le brome acétique, etc...

b) On utilise une solution de LiAlH_4 dans le *tétrahydrofuranne* anhydre sans changer aucune autre condition de la réduction : ceci permet de chauffer à reflux le mélange réactionnel à 65° . A ce moment, l'iodométhylate se dissout avec échauffement dans la solution d'hydrure peu après son introduction ; le complexe aluminique formé est décomposé par l'eau ; la base libérée est extraite à l'éther sans peroxydes selon la technique habituelle ; après avoir chassé les solvants ⁽¹⁾, on distille le résidu qui bout à 113° et se révèle identique à la *N-méthyl-tétrahydro-1.2-5.6 pyridine* ; les rendements (45 %) sont inférieurs à ceux obtenus à l'aide du borohydrure ; de plus il se forme toujours un peu de *N-méthyl-o-dihydropyridine* qui gêne la cristallisation des dérivés caractéristiques de la pipéridéine obtenue.

2°. — Réduction des sels de N-alcoylpyridinium par BH_4K .

Nous avons appliqué le méthode de réduction de l'iodométhylate de pyridine en dérivé tétrahydrogéné (milieu non alcalinisé) ⁽²⁾, et en dérivé dihydrogéné, à différents sels de pyridinium quaternaires substitués à l'azote par des restes alcoylés. Nous avons ainsi étudié l'influence de l'allongement de la chaîne carbonée (C_1 à C_{16}), des ramifications (tous les isomères avec chaînes en C_3 et C_4 ont été traités par BH_4K), d'une double liaison (dérivé allylique) et enfin de l'anion salifiant (Cl^- , Br^- , I^-) sur le cours de ces réactions. Nous indiquons dans les *tableaux I, II et III* les résultats obtenus, qui seront discutés dans le chapitre VI.

Remarque : L'iodure de cétylpyridinium (34, 45, 69) a également été réduit par BH_4K ; une solution aqueuse à 5 % de ce sel quaternaire, traitée par le réactif, donne naissance à un précipité

(1) Le tétrahydrofuranne utilisé dans la réaction entraîne en bouillant une grosse quantité d'amine.

(2) Au lieu d'utiliser des solutions de BH_4K dans la soude à 2 % préparées à l'avance, on dissout extemporanément le réactif dans 10 fois son poids d'eau distillée. Des observations, qui seront développées dans le chapitre V, nous ont conduit à effectuer cette modification. Le milieu est cependant alcalin, car le borohydrure de potassium a une réaction propre fortement basique.

TABEAU I. RÉDUCTION DES SELS DE PYRIDINIUM QUATÉRAIRES EN DÉRIVÉS TÉTRAHYDROGÉNÉS
(Solutions diluées, chaudes, et peu alcalines de BH_4K)

Sel de N-Alcoyl-Pyridinium	X Réf. (Note 1)	N-Alcoyl- Tétrahydro- 1,2-5,6- pyridine	Rendements %		E ₀ (mm Hg)	Piscate p ₀	Iodo- méthylate p ₀ (Note 4)	Réactions secondaires		
			avant distil- lation	en produit pur				Libération pyridine	Formation de complexes pyridiques (Note 6)	Formation de complexes pyridiques (Note 7)
-CH ₃	I	-méthyl-	65	57	112 (760)	202	278	0	0	0
-CH ₂ CH ₃	Br (75)	-éthyl- (Note 10)	77	69	134 (750)	167-169	206	0	0	0
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	Br (51)	-n-propyl-	78,5	74	155,5 (770)	86	143	0	traces	traces
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	Br (51)	-isopropyl-	79	62	154 (763)	142	256	traces	0	0
-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	Br (51)	-n-butyl- (Note 10)	68,7	40	179,5 (755)	113-114	---	0	++	++
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	Br (51)	-isobutyl-	64,5	60	164 (770)	117	---	traces	+	+
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	I (37)	-sec. butyl-	54,3	28,5	174 (770)	100	210-211	+++	0	0
-C≡(CH ₃) ₃	I (37)	-tert. butyl-	---	---	---	---	---	++++	0	0
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	Cl	-isoamyl-	72,4	48,3	192 (770)			++	+	+
-CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	Br (51)	-isoamyl-	44,3	30	191 (763)	108	188	++	++	++
-CH ₂ -(CH ₂) ₆ -CH ₃	I (15)	-n-octyl- (Note 8)	59	43	191,5 (767)			0	++	++
-CH=CH ₂	I	-allyl-	31,3	20,8	132 (11)	38	---	0	+++	+++
-CH=CH ₂	Br (35)	-allyl-	68,2	41	154,5 (753)	66	101	+	+	+

TABLEAU II. CONSTANTES ANALYTIQUES DES TETRAHYDRO - 1,2-5,6 PYRIDINES ET DE LEURS DERIVES

N-AlcOYL-Tetrahydro- -1,2-5,6 pyridino R =	C			H			N			Total (C+H+N)	Picrates			Iodométhylates		
	C	H	N	C	H	N	C	H	N		C	H	N	C	H	N
-CH ₃	{ calc.: 74,17 tr. : 73,63	11,41 11,27	14,42 14,79	44,17 43,85	4,33 4,23	---	---	---	---	99,89	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -CH ₃ (Note 10)	{ calc.: 75,62 tr. : 75,08	11,79 11,82	12,60 12,34	---	---	16,46 (Note 3)	---	---	---	99,24	---	---	---	---	---	5,53 5,38
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (a)	{ calc.: 76,74 (a)tr.: 76,53	12,08 12,25	11,19 10,94	47,45 ---	5,12 ---	15,81 15,80	40,46 ---	6,79 ---	5,24 5,06	99,72 97,81	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (b)	{ (b)tr.: 75,33	11,69	10,79	47,34	5,09	---	40,41	6,83	---	(Note 5)						
-CH ₂ (CH ₂) ₂ -CH ₃ (a)	{ calc.: 77,63 (a)tr.: 77,48	12,31 12,23	10,06 9,93	48,90 48,91	5,47 5,60	15,21 ---	---	---	4,98	99,64 99,99	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (b)	{ (b)tr.: 77,87	11,82	10,30	48,68	5,59	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (c)	{ (c)tr.: 77,05	12,50	10,19	---	---	14,84	---	---	4,60	99,64	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	{ calc.: 78,36 tr. : 78,21	12,49 12,56	9,14 9,56	50,26 50,34	5,80 5,75	14,65 (Note 3)	44,75 44,39	7,51 7,92	---	100,33	---	---	---	---	---	---
-CH ₂ -(CH ₂) ₆ -CH ₃	{ calc.: 79,91 tr. : 79,37	12,90 12,60	7,17 6,98	---	---	13,20 13,15	---	---	---	98,95	---	---	---	---	---	---
-CH=CH ₂ (Note 9)	{ calc.: 77,01 tr. : 77,75	10,16 10,63	12,83 11,44	46,17 45,61	4,17 3,93	16,56 16,24	---	---	5,58 4,74	99,82	---	---	---	---	---	---

NOTES SE RAPPORTANT AUX TABLEAUX I, II ET III

1. — Les sels quaternaires de pyridinium ont été préparés par ébullition à reflux de pyridine pure et sèche avec l'halogénure d'alcoyle correspondant, distillé et bien séché. Il faut opérer complètement à l'abri de l'humidité si l'on veut obtenir de bons rendements. On trouve dans le tableau I les références des Mémoires sur lesquels nous nous sommes appuyé pour préparer cette série de sels quaternaires.

2. — HOFMANN (23) a déjà préparé les N-éthyl- et N-isoamyl-o-dihydro-pyridines (E. 148° et 201-203° respectivement) ; compte tenu de l'instabilité de ces composés, ces constantes sont en accord avec celles que nous avons trouvées. D'ailleurs HOFMANN n'a pu analyser le dérivé éthylyé et les valeurs obtenues pour le dérivé isoamylé sont loin d'être parfaites.

3. — Les picrates des dérivés tétrahydrogénés sont souvent colorés et légèrement impurs si on les prépare par dissolution de l'amine dans l'alcool et addition d'acide picrique. Il est préférable de neutraliser au préalable la base par ClH dilué et d'ajouter alors la solution d'acide picrique.

4. — Les iodométhylates de N-alcoyl-tétrahydro-1.2-5.6 pyridines se préparent de préférence en mélangeant à froid un excès d'iodure de méthyle et l'amine étudiée. La réaction est généralement très violente, presque explosive, mais le composé cristallise ainsi plus facilement et se colore beaucoup moins que préparé par chauffage à reflux dans un solvant. On recristallise de l'alcool absolu ; néanmoins l'obtention d'un produit cristallin pur est très difficile lorsque le substituant à l'azote possède quatre atomes de carbone ou davantage.

5. — Les teneurs en C, H et N sont ici toutes trois déficientes d'environ 2 % en valeur absolue (moyenne de deux analyses) : une oxydation partielle du dérivé tétrahydrogéné doit en être responsable ; mais les analyses du picrate et de l'iodométhylate correspondants ne laissent aucun doute sur la formule à adopter.

6. — L'étude de ces polymères qui restent sous forme d'une résine caoutchouteuse après la réaction, mais s'entraînent aussi partiellement à la vapeur, a été entreprise dans quelques cas, en particulier lors de la réduction du bromure d'isoamyl-pyridinium par BH_4K . La résine, lavée à l'eau, a été dissoute dans l'éther ; la solution incolore, séchée sur potasse pour insolubiliser le complexe borique, a été filtrée et évaporée. On obtient un résidu jaune assez stable à l'air, qu'on distille difficilement (résinification notable). La fraction principale, E. 43 mm. 180°, a été analysée :

C 67,27 , H 11,21 , N 7,88 , d'où l'on tire : $0 = 13,64$,
et la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$, qu'on peut écrire : $(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}-\text{C}_5\text{H}_6)_2, 3 \text{ OH}_2$.
C'est donc le trihydrate du dimère du dérivé dihydrogéné, calculé :

C 67,37 , H 11,31 , N 7,86.

Nous n'avons pu déterminer la formule développée de ce composé. Néanmoins il ne peut s'agir du même « tétrahydropyridyle » que celui obtenu par EMMERT et PARR (16) en réduisant l'iodure d'isoamylpyridinium au moyen d'amalgame de sodium; en effet on n'observe pas de coloration indigo quand on reprend un extrait étheré du produit par l'alcool, en absence de toute trace d'air. Les polymères qui se forment dans la réduction par BH_4K sont fortement basiques. Ils réduisent le nitrate d'argent à froid avec formation intermédiaire fréquente d'une coloration rouge brun; ils ont une fluorescence vert-bleu intense en lumière de WOOD et décolorent lentement le brome sans qu'on observe la formation d'un précipité; aucun dérivé caractéristique n'a pu être préparé. Ils ont donc à la fois les propriétés des dérivés *o*- et *p*-dihydrogénés (57).

7. — Lorsque le dimère du dérivé dihydrogéné prend naissance dans la réduction, il reste dans le mélange réactionnel (solution aqueuse) une quantité plus ou moins importante de base, décelable à l'acide silicotungstique, mais qu'on ne peut pratiquement pas extraire aux solvants, même après acidification préalable pour détruire l'excès de borohydrure, suivie d'alcalinisation. Toutefois en présence d'un grand excès de soude ou de potasse, un précipité blanc se forme, que nous avons isolé à l'état cristallisé dans le cas du dérivé *octylé*. Ce précipité brûle avec une flamme verte; repris par l'eau, il donne une importante réaction à l'acide silicotungstique.

Analyse : C 48,44 , H 9,86 , N 3,98 , résidu sec 25,84. Nous n'avons pu trouver une formule définie en accord avec ces valeurs.

8. — La *n*-octyl-tétrahydropyridine est très difficilement entraînable à la vapeur et une grande partie doit être extraite des eaux-mères à l'aide d'éther. La distillation est délicate à cause de la mousse; on doit augmenter le vide progressivement pour éviter les entraînements.

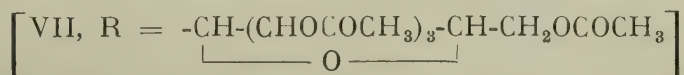
9. — Les analyses pour la N-allyl-tétrahydro-1.2-5.6 pyridine correspondent beaucoup mieux à la formule $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$, soit avec $-\text{CH}_2-$ en plus (calculé C 77,99 , H 10,64 ; N 11,37). mais les analyses du picrate qui en dérive ne permettent pas une telle conclusion. Bien qu'on signale quelques exemples de réduction de la pyridine avec méthylation dans le noyau (26), il est plus vraisemblable d'admettre ici la présence d'impuretés qui perturbent les analyses. Des études complémentaires doivent être entreprises pour déterminer avec certitude la structure de la tétrahydropyridine que nous avons isolée dans ce cas.

10. — R. PAUL et S. TCHELITCHEFF (60) ont tout récemment préparé, par action du chlorure de thionyle sur les alcoyl-1 hydroxy-3 pipéridines correspondantes, diverses tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées, en particulier les N-ethyl- et N-butyl-tétrahydro-1.2-5.6 pyridines, que nous avons déjà isolées après réduction des sels de pyridinium correspondants (voir tableaux I et II). Les constantes physiques de ces composés et de leurs picrates, préparés par l'une ou l'autre méthode, sont pratiquement identiques.

savonneux après coloration transitoire et dégagement gazeux. On obtient après extraction à l'éther et évaporation du solvant une masse résineuse qu'on dissout dans le chloroforme et chromatographie sur alumine IV standardisée d'après BROCKMANN (6). Deux bandes principales se séparent ; en tête passe un composé noir qui doit être un dimère (coloration rouge puis noire avec NO_3Ag ; Cf. Note 6, tableau I) ; une deuxième bande brun clair, d'aspect savonneux, a été analysée, mais les valeurs trouvées ne correspondent à aucune formule définie. Des expériences identiques effectuées en milieu alcalin n'ont pas permis d'aboutir à des résultats plus favorables.

3°. — Réduction du bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium par BH_4K . $\left[\text{V}, \text{R} = \text{-CH-} \underbrace{(\text{CHOCOCH}_3)_3}_{\text{O}} \text{-CH-CH}_2\text{OCOCH}_3 \right]$.

Si l'on réduit une solution de bromure de tétraacétylglucosidylpyridinium par BH_4K en solution aqueuse à 10 % versée goutte à goutte pour éviter les projections, on observe une coloration transitoire, suivie d'un dégagement gazeux violent et une précipitation abondante survient. Après filtration, une nouvelle addition de borohydrure dans les eaux-mères entraîne la formation d'un nouveau précipité. On recommence cette opération trois fois. Il ne reste plus alors de sel de pyridinium dans les eaux-mères. Le « glucoside réduit » est recristallisé de l'alcool à 95°. On obtient ainsi, avec un rendement de 61,3 %, la soi-disant N-tétraacétylglucosidyl-o-dihydropyridine*



identifiée par fusion mélangée avec le produit réduit à l'aide d'hydrosulfite (voir Chapitre III). Dans les eaux-mères de cristallisation, nous avons essayé en vain d'isoler le dérivé tétrahydrogéné correspondant.

* Voir note 1, p. 49.

CHAPITRE V

RÉDUCTION PAR BH_4K (ET LiAlH_4) DES SELS DE PYRIDINIUM QUATERNAIRES SUBSTITUÉS DANS LE NOYAU EN POSITION 3.

SYNTHÈSE DES ALCALOÏDES DE LA NOIX D'AREC.

1° — Réduction des sels quaternaires N-méthylés.

A. Réduction de l'iodométhylate de β -picoline par BH_4K .

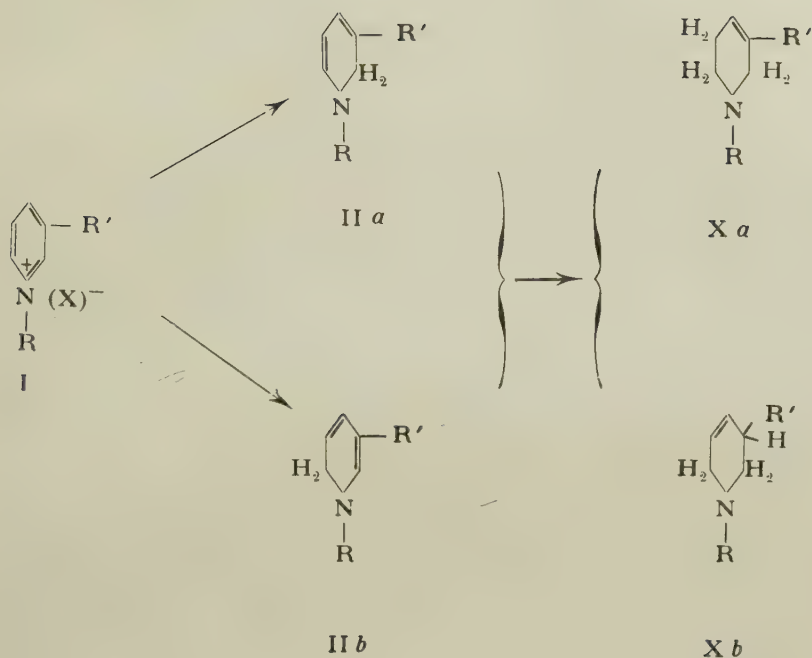
Nous avons utilisé les techniques mises au point sur les sels d'alcoylpyridinium non substitués dans le noyau (Cf. Ch. IV) pour réduire par BH_4K l'iodométhylate de β -picoline (I, $\text{R} = \text{R}' = -\text{CH}_3$, $\text{X} = \text{I}$) ⁽¹⁾ et isoler les produits formés dans la réaction.

a) *En milieu non alcalinisé*, on a obtenu un liquide soluble dans l'eau (E. ₇₅₇ 138-139°), qui a tous les caractères d'un dérivé tétrahydrogéné (rendement brut, 64,7 % — après distillation 54,9 %). Le point d'ébullition est identique à celui de la N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 β -picoline décrite par LUKES ⁽²⁾, mais le picrate (F. 158°, décomp. 155°) et l'iodométhylate (F. 205° avec décomp.) fondent beaucoup plus haut que les dérivés correspondants préparés par l'auteur tchèque. Cependant les constantes analytiques de nos produits sont en accord avec les formules :

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$:	calculé :	C 45,88	, H 4,74	, N 16,46
	trouvé :	C 46,27	, H 4,65	, N 15,85
et $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$, ICH_3 :	calculé :	N 5,53		
	trouvé :	N 5,59		

(1) L'iodométhylate de β -picoline (12) a été préparé par mélange direct des constituants en refroidissant dans la glace. La β -picoline nous a été aimablement procurée par M. le Professeur PAUL.

(2) Dans le mémoire en français (40) LUKES indique E. 157-158°, mais par contre E. 137-138° dans le mémoire en tchèque (39). Il s'agit manifestement d'une erreur d'impression dans le premier cas. Rappelons en effet que SORM (70) a préparé (Cf. 58) un mélange de ce dérivé tétrahydrogéné et de pipéridine correspondante, qui bout à 125-126°.



Comment interpréter ces résultats ? On peut supposer :

— Que nous avons isolé le produit X b (R = R' = -CH₃), alors que LUKES a préparé X a, qu'il a identifié par méthylation exhaustive et étude de la « *des-base* » formée (41) (1).

— Que LUKES avait en réalité un mélange de X a et de X b, alors que nous avons seulement l'un des deux isomères ; ceci expliquerait les points de fusion plus élevés dans notre cas. Des études ultérieures seront nécessaires pour résoudre ce problème.

b) En milieu fortement alcalin, la réduction conduit également au dérivé tétrahydrogéné, à peine souillé d'o-dihydro β-picoline*

(1) A l'appui de cette thèse, il faut signaler que LUKES, par déméthylation de la base obtenue (voir 58), a isolé une méthyl-3 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine différente de celle préparée auparavant par SORM (70) en réduisant par électrolyse l'acide nicotinique : mêmes points d'ébullition, mais picrates à points de fusion différents.

* Voir note 1, page 49.

B. Réduction des iodométhylates de l'acide nicotinique et de son ester méthylique en arécaïdine et en arécoline.

a) Réduction de l'iodométhylate de l'acide nicotinique (I, R = -CH₃, R' = -COOH, X = I).

3,5 g. d'iodométhylate de l'acide nicotinique (10) (F. vers 250°, et non 218°) ont été dissous dans l'eau ; on neutralise et on ajoute peu à peu 15 cm³ d'une solution aqueuse de BH₄K à 10 %. On observe une coloration rouge fugace, puis un abondant dégagement gazeux. On porte à l'ébullition : aucune base n'est entraînée par la vapeur, aucune substance ne peut être extraite par les solvants organiques, quel que soit le pH. La solution aqueuse donne en outre une coloration orangée intense par Cl₃Fe. Tous ces caractères laissent supposer qu'il s'est formé de l'arécaïdine (XII, p. 74).

Pour isoler cette dernière, on ajoute une solution acétique de sel de REINECKE au mélange réactionnel légèrement acidifié. Le précipité rose de reineckate est filtré ; il pèse après dessiccation 2,3 g. Après lavage au méthanol chaud, il est recristallisé de l'acétone aqueuse (1 : 5). Il se présente après filtration et dessiccation sous forme de beaux cristaux rose violet (p = 0,5 g). Le reineckate purifié est décomposé par la méthode au chlorure mercurique (53) décrite dans la première partie de ce travail ⁽¹⁾. On obtient une solution concentrée de chlorydrate qu'on additionne d'oxyde d'argent humide fraîchement précipité ; on filtre ; la solution d'arécaïdinate d'argent est amenée à pH 4 par une trace de ClH, et la base est libérée par un courant de SH₂. Le précipité colloïdal est filtré à l'ébullition et on évapore le filtrat au bain-marie.

On obtient 0,2 g. environ d'une poudre crème qui fond à 228-232° (242° après lavage à l'alcool chaud). Les microcristaux isolés présentent tous les caractères de l'arécaïdine monohydratée :

calculé pour C ₇ H ₁₁ NO ₂ , 1 OH ₂ :	OH ₂	11,31,
trouvé	: OH ₂	11,86,
et en produit séché, calculé :	C 59,54 , H 7,81,	
	trouvé : C 59,71 : H 7,68.	

Les rendements de cette réaction sont faibles (9,5 %) ; nous

(1) Le reineckate d'arécaïdine ne se dissout, ni dans l'acétone pure, ni dans l'eau, ni dans un mélange de ces solvants, mais il suffit d'une trace de ClH pour que la dissolution ait lieu immédiatement.

n'avons pas cherché à les améliorer ; en effet la réduction du nicotinate de méthyle par BH_4K apparaissait plus intéressante, car elle conduit directement à l'arécoline (XIII, p. 74).

b) Réduction de l'iodométhylate du nicotinate de méthyle (I, R = $-\text{CH}_3$, R' = $-\text{COOCH}_3$, X = I) (1).

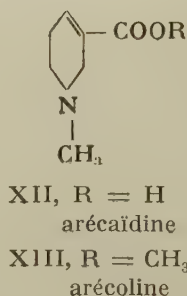
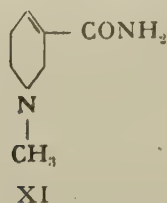
La technique habituelle de réduction des sels de pyridinium quaternaires en dérivés tétrahydrogénés (voir Ch. IV) ne s'applique pas au cas particulier envisagé ici. En effet, au cours de nombreuses expériences préliminaires, nous avons essuyé des échecs en apparence inexplicables et la réaction était très infidèle. Nous avons pu découvrir la cause de ces insuccès : *le facteur temps joue un rôle primordial dans l'évolution de cette réaction* ; si on épuise à l'éther une solution aqueuse d'iodométhylate qui vient d'être traitée par BH_4K , on isole un mélange de bases riche en arécoline ; mais si on attend quelques minutes avant d'extraire à l'éther, on isole seulement des traces d'alcaloïdes. Le borohydrure forme avec cette amine un complexe stable, qui n'est même pas décomposé lorsqu'on détruit l'excès de réactif par acidification. Aussi l'entraînement à la vapeur d'eau et même la simple ébullition à reflux doivent être formellement proscrits. En outre, et c'est là un fait d'observation difficile à expliquer, il faut préparer le réactif au moment du besoin, sinon la proportion de polymères fluorescents, peu solubles dans l'eau et à points d'ébullition élevés, devient prépondérante ; la capacité réductrice du borohydrure semble affaiblie.

Après de nombreux essais, nous avons pu mettre au point une méthode de *préparation de l'arécoline*, dont nous avons donné le principe dès 1951 (55).

5 g. (0,018 mol.) d'iodométhylate du nicotinate de méthyle sont dissous dans 25 cm³ d'eau. On ajoute rapidement un excès de réactif, soit 20 cm³ de solution aqueuse de borohydrure à 10 %, préparée extemporanément. Un abondant dégagement gazeux survient ; le mélange s'échauffe ; il faut bien agiter pour dissoudre au maximum une huile insoluble formée intermédiairement. A la fin de l'addition, on refroidit rapidement et on extrait le plus vite possible par décantations avec de l'éther

(1) L'iodométhylate du nicotinate de méthyle (9) a été préparé à partir du nicotinate de méthyle fondu (une partie) et de ICH_3 (deux parties) en l'absence de tout solvant ; F. 142° (de l'alcool) ; rendement 77 %.

sans peroxydes les bases libérées en saturant progressivement de soude la phase aqueuse. L'épuisement est terminé après sept extractions. Les solutions étherées, séchées et filtrées, sont évaporées et le résidu huileux est distillé sous vide avec un capillaire relié à un générateur d'hydrogène (poids avant distillation : 2,2 g., soit 79 % de rendement brut en arécoline). On recueille un liquide presque incolore (E. _{15 mm} 96-101°) qui présente tous les caractères de l'*arécoline* : (poids 0,9 à 1,0 g., soit 32,4 à 36 % de rendement dans une opération bien conduite). Celle-ci est encore légèrement impure. Cette base est identifiée après transformation en bromhydrate qui cristallise par évaporation à sec et qu'on purifie par dissolution à chaud dans l'alcool absolu (F. 173°). Après une nouvelle cristallisation de l'alcool, ce produit fond à 177° : calculé pour C₈H₁₃NO₂, BrH : C 40,67 , H 5,94 ; trouvé..... : C 40,65 , H 5,93.

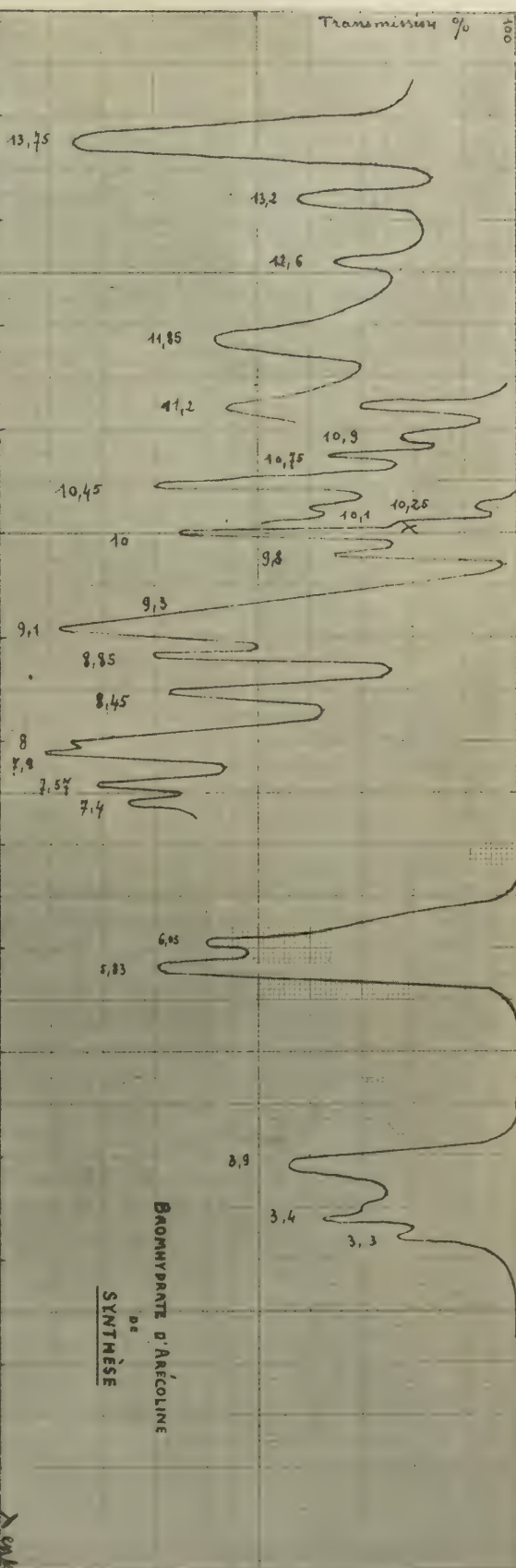
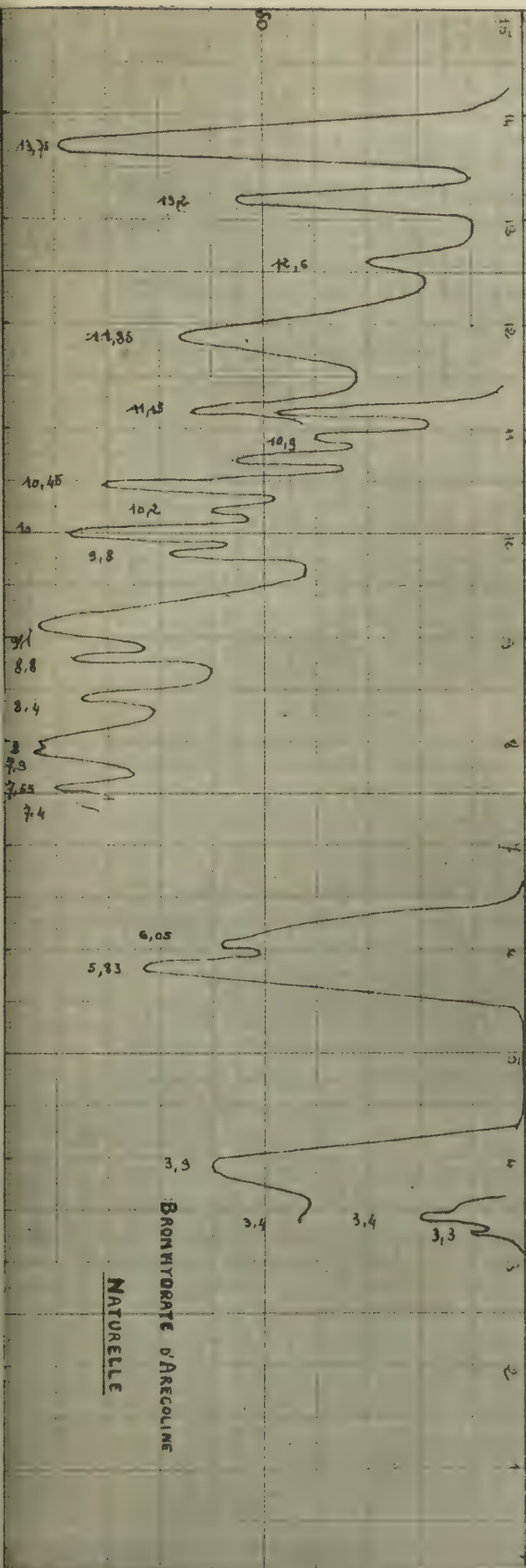


Il ne donne pas de dépression par fusion mélangée avec le bromhydrate de l'arécoline retirée de la noix d'arec ⁽¹⁾ ⁽²⁾. Afin d'être sûr qu'il s'agit bien de l'arécoline et non d'un isomère à propriétés très voisines, par exemple de forme X *b* et non X *a* comme l'alcaloïde naturel, nous avons effectué l'analyse spectrale infra-rouge comparée du produit de synthèse et de l'arécoline naturelle (à l'état de bromhydrate) ; voir figure 1. La région entre 6 et 15 μ a été explorée à l'aide d'un spectrographe PERKIN-ELMER à prismes de sel ; on ne doit pas tenir compte des diffé-

(1) Nous remercions M. le Professeur R. PARIS et Mme MOYSE-MIGNON de nous avoir procuré un échantillon très pur de bromhydrate d'arécoline.

(2) Nous avons également préparé l'iodométhylate d'arécoline, recristallisé de l'alcool. F. 168° ; (Cf. 18, 79, 82).

calculé pour C₈H₁₃NO₂I : C 36,38, H 5,43, N 4,72 ;
trouvé..... : C 36,65, H 5,74, N 4,95.



rences dans l'intensité des bandes, dues à de petites variations dans l'épaisseur ou l'homogénéité de la couche du produit. A part une très légère anomalie vers $10,15 \mu$, due sans doute à la présence d'une impureté dans le composé de synthèse, *les fréquences sont rigoureusement les mêmes*. Ce résultat est confirmé entre 2 et 6μ (spectrographe BECKMAN I. R., à prismes de fluorure de lithium), où l'on voit les bandes caractéristiques suivantes :



bande large à $3,9 \mu$: vibration de valence $-CH$ perturbée par un oxygène voisin (CH_3 de $-COOCH_3$) ; à $3,5$ et $3,4 \mu$, bandes caractéristiques des groupements $-CH_3$ et $-CH_2-$ (la bande $-CH_3$ est très faible) ; enfin à $3,3 \mu$, bande caractéristique $-CH =$ de la double liaison.

Le composé que nous avons synthétisé est donc bien l'*arécoline*.

Remarques :

I) Dans le ballon où a été effectuée la distillation de l'*arécoline*, il reste une huile jaune qui bout à $145^\circ/18 \text{ mm}$; des cristaux se forment au sein du distillat ; par chromatographie sur alumine nous avons éliminé diverses impuretés fortement retenues sur la colonne, en particulier des traces d'un produit organique cristallisé ; la fraction principale, facilement éluee, est une huile très visqueuse, jaune, presque insoluble dans l'eau froide, qui possède une fluorescence vert bleu intense, surtout en lumière de Wood ; elle réduit à froid NO_3Ag et décolore une solution alcoolique d'iode sans qu'il se forme un précipité. Ce composé, par ses propriétés et son mode de formation, semble appartenir à la même classe que le trihydrate du dimère de la N-isoamyl-dihydropyridine (Ch. IV, p. 67, note 6). Nous avons essayé d'obtenir à partir de ce produit une nouvelle quantité d'*arécoline*, soit par réduction au moyen de BH_4K en solution dans le méthanol dilué, soit par hydrolyse acide ; mais ces tentatives n'ont abouti qu'à des échecs.

II) De même nous avons échoué dans les essais effectués pour réduire l'iodométhylate du nicotinate de méthyle en dérivé dihydrogéné. Il se fait, soit le dérivé tétrahydrogéné, soit des complexes, soit des résines.

C. Réduction de l'iodométhylate de nicotinamide par BH_4K .

Les premiers essais ont été effectués alors que seuls un très petit nombre de sels de pyridinium quaternaires avaient été soumis à l'action du borohydrure. Aussi leur interprétation était-elle très délicate (54). Ultérieurement nous avons effectué cette réduction :

a) en milieu dilué, peu alcalin et à chaud.

Le facteur temps joue ici un rôle moins important que pour le sel quaternaire du nicotinate de méthyle. On peut porter la solution à l'ébullition ; mais l'amine formée n'est pas entraînable à la vapeur d'eau, et n'est pas soluble dans l'éther ; on l'extrait au chloroforme. Les rendements bruts en dérivé tétrahydrogéné sont excellents, mais le produit est pâteux ; il est souillé de polymères et la purification est très difficile. Après sept cristallisations de l'acétate d'éthyle, on obtient une trace d'un composé (F. 152° constant) dont les propriétés sont analogues à celles de l'arécadinamide préparée par KARRER à partir de l'arécoline (31) (formule XI).

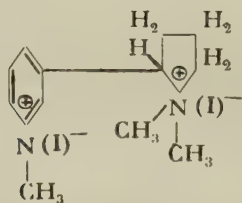
b) en milieu fortement alcalin, à froid.

Le produit de la réduction est extrait par l'éther sans peroxydes et les extraits étherés traités selon la technique décrite par KARRER (28) pour la réduction à l'aide d'hydrosulfite. Effectivement, il se forme des cristaux par concentration de la solution étherée séparée de la majeure partie des résines, mais dans nos expériences, ces cristaux se sont liquéfiés en quelques instants à l'air. L'huile obtenue possède tous les caractères de la *N-méthyl-o-dihydronicotinamide**. Certes, celle-ci est loin d'être pure pour l'analyse, mais par acidification et extraction au chloroforme de la solution alcalinisée de nouveau, nous avons isolé des traces d'un produit cristallisé, à fluorescence bleue intense en lumière de WOOD, F. 120° , ce dernier est, selon toute vraisemblance, la *N-méthyl-p-dihydronicotinamide*, déjà décrite par KARRER (32).

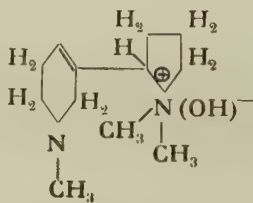
* Voir note 1, page 49.

D. Réduction du diiodométhylate de nicotine (XIV) par BH_4K et LiAlH_4 .

Nous avons entrepris primitivement ces recherches comme étude préliminaire à la réduction des combinaisons glucosidiques de la nicotine par BH_4K . Nous pensions que le noyau pyrrolidinique de cet alcaloïde ne pouvait être attaqué par le réactif. S'il en avait été ainsi, on aurait dû obtenir par réduction du diiodométhylate un hydroxyde d'ammonium quaternaire XV.

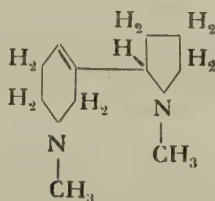


XIV

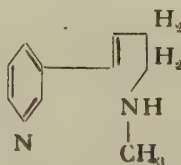


XV

Mais il se forme dans cette réaction un composé peu soluble dans l'eau ; donc la formule XV doit être rejetée : BH_4K , et aussi LiAlH_4 qui donne naissance au même composé, ont dû attaquer le noyau pyrrolidinique. On pouvait croire que ces réactifs arrachent simplement les éléments de l'iodure de méthyle ($\rightarrow$ XVI) ; KENNER et MURRAY (33) ont en effet signalé une telle



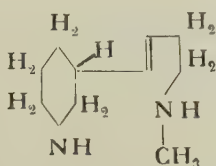
XVI



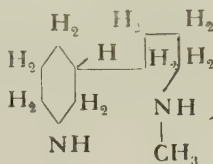
XVII

déméthylation avec libération probable de méthane en faisant réagir une solution de LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane sur le méthylsulfate de strychnine. Mais les constantes analytiques du produit isolé ne correspondent pas à la formule XVI. Il y a donc eu ouverture du noyau. On connaît la grande instabilité du cycle pyrrolidinique de la nicotine, qui s'ouvre facilement en donnant des dérivés de la « métanictine » (XVII) (62). Les agents hydrogénants (sodium et alcool, $\text{P} + \text{IH}$, platine d'ADAMS)

favorisent une telle isomérisation (4, 20, 44), confirmée par la réduction de la métanicotine elle-même (42, 43) ; on obtient l'hexa- et l'octahydrométanicotines (XVIII et XIX).

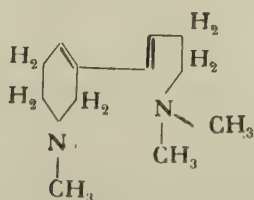


XVIII

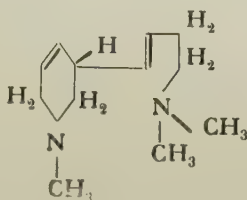


XIX

LiAlH_4 et BH_4K provoquent la même dégradation, mais la réduction se limite au dérivé tétrahydrogéné. Le composé formé doit donc admettre l'une des formules XX a ou XX b (1). En

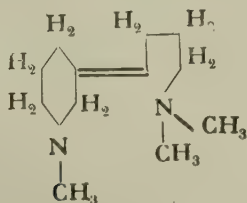


XX a

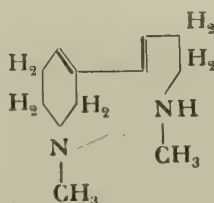


XX b

outre, il ne faut pas rejeter a priori la possibilité d'une réduction ultérieure des doubles liaisons conjuguées de XX a pour donner XXI, pipéridine à double liaison juxta-nucléaire ; les constantes



XXI



XXII

analytiques trouvées pour le composé et son iodométhylate s'accordent bien avec la formule XX, mais moins avec XXI, qui a deux atomes d'hydrogène en plus.

(1) La formule XXII, qui résulterait à la fois d'une ouverture du cycle pyrrolidinique et d'une déméthylation, doit être rejetée ; elle n'est pas en accord avec les constantes analytiques. De plus, la bande $-\text{NH}-$ caractéristique à 3μ n'a pas été décelée dans le spectre I.R. de cette substance. Seule, la présence du groupement $-\text{CH}=\text{}$ de la double liaison a été mise en évidence (bande à $3,30 \mu$).

Partie expérimentale (1).

a) *Réduction par BH_4K en milieu dilué, peu alcalin, et à chaud, du diiodométhylate de nicotine (2).*

On utilise la technique habituelle, mais on extrait l'amine formée à l'éther sans peroxydes au lieu de l'entraîner à la vapeur d'eau. Les rendements bruts en dérivés tétrahydrogénés sont excellents (92 %). On isole quelques gouttes de nicotine dans les têtes de distillation et le produit principal bout à $136^\circ/15$ mm. Il est suffisamment pur pour l'analyse après trois distillations successives; rendement final : 37 % (3) :

calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (XX) : C 74,17 , H 11,41 , N 14,42 ;
calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (XXI) : C 73,41 , H 12,32 , N 14,27 ;
trouvé (4)..... : C 73,82 , H 11,15 , N 13,86.

Le composé isolé est assez stable à l'air; il réduit le nitrate d'argent à chaud seulement; le picrate est pâteux. Le chlorydrate est cristallisé (F. $207-209^\circ$ au banc de Köfler); mais il est si hygroscopique qu'il est impossible de déterminer ses constantes analytiques. L'iodométhylate fond à 224° (de l'alcool);

calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 2. ICH_3 : C 35,16 , H 5,90 , N 5,86 ;
trouvé..... : C 35,28 , H 5,79 , N 5,76 ,
5,59 .

b) *Réduction par BH_4K en milieu fortement alcalin et à froid.*

Bien qu'aucun échauffement n'ait été observé, il se forme surtout des résines et une huile (E. $132^\circ/11$ mm.), identifiée par fusion mélangée de son iodométhylate avec le produit préparé au paragraphe a. Il ne se forme que des traces de dérivé dihydrogéné.

(1) Par $\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$, il se forme une faible coloration jaune, mais aucun produit n'a pu être extrait du mélange réactionnel.

(2) Préparé par ébullition à reflux d'un excès de ICH_3 sur la nicotine (61,71); F. 243° après recristallisation. Dans ce composé la chaîne pyrrolidinique n'est pas ouverte (71).

(3) Dans des expériences ultérieures sur des quantités plus importantes de diiodométhylate de nicotine, nous avons observé une mousse intense lors de la distillation de l'amine. Il faut utiliser un anti-mousse. Le rendement en dérivé tétrahydrogéné (E. $134-135^\circ/14$ mm.) est de 60 à 70 %.

(4) Le total C+H+N = 98,83. Donc le produit est légèrement oxydé, ce qui explique les valeurs trouvées un peu faibles.

c) *Réduction par LiAlH_4 dans l'éther.*

On isole, selon la technique indiquée précédemment, un composé huileux (E. $136^\circ/14$ mm.), et un peu de résine. L'iodométhylate de la fraction principale ne donne pas de dépression avec le dérivé correspondant préparé au moyen de BH_4K (F. 224°).

Pour opter entre les formules XX a, XX b (et XXI), nous avons essayé :

a) *de préparer une combinaison maléique :*

En effet, le composé XX a possède deux doubles liaisons conjuguées que XX b et XXI n'ont pas. Il se forme par mélange du produit de réduction avec l'anhydride maléique une coloration puce, qui passe en partie dans le benzène ; mais c'est là une propriété générale à toutes les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines que nous avons préparées. Cette réaction ne peut donc être utilisée pour la recherche des doubles liaisons conjuguées.

b) *De voir s'il y avait une double liaison cyclique* (réaction de NASTJUKOW).

Seuls les composés possédant une double liaison dans un cycle (benzène et carbures benzéniques, terpènes, etc...) se colorent en brun par mélange avec un volume de SO_4H_2 concentré et un demi-volume de solution de formaldéhyde à 35 %. Les composés éthyléniques acycliques ne réagissent pas dans ces conditions (50). Dans le cas étudié ici, la réaction est négative, mais on ne peut tirer la moindre conclusion de ce résultat, car toutes les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines étudiées se comportent de même.

c) *D'oxyder la chaîne latérale par MnO_4K , à froid, en milieu alcalin.*

Nous espérons ainsi obtenir, soit l'arécaïdine XII (s'il s'agit du composé XX a), soit un isomère avec le groupement $-\text{COOH}$ en position 5 (à partir de XX b), soit la N-méthylpipéridone-3 (si le corps répond à la formule XXI). En fait, quelle que soit la technique utilisée, la plus grande partie des bases est détruite (1), et on isole simplement du résidu de l'oxydation une petite quantité de produit de départ, à l'état de direineckate cristallisé (2).

(1) On sait que l'arécaïdine (25) et la N-méthylpipéridone-3 (63) sont très sensibles aux agents oxydants, avec dégradation de la molécule (Cf. 58).

(2) Nous n'avons pu mettre en évidence la présence d'un composé à groupement carbonyle dans les produits de la réaction, même à l'aide du réactif très sensible à base de chlorhydrate de nitro-3 naphthylhydrazine (76).

cas seulement, sur les vingt-deux étudiés, nous n'avons pu isoler un produit défini de la réduction. BH_4K est donc bien supérieur à $\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$ sous ce rapport. Il présente en outre trois avantages :

I) Il ne se forme jamais de composés hexahydrogénés dans la réaction (avantage sur les autres réducteurs utilisés pour la préparation des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines).

II) Les réductions s'effectuent au sein de l'eau (avantage sur LiAlH_4).

III) De nombreuses fonctions chimiques ne sont pas attaquées par le réactif — acides, esters, amides, composés éthyléniques — (avantage sur LiAlH_4).

La formation du *dérivé tétrahydrogéné* est favorisée par tous les facteurs diminuant la durée de vie du radical libre qui prend toujours naissance intermédiairement ; au contraire la réduction s'oriente vers la formation de *dihydropyridine* lorsque la stabilité de ce radical est accrue. En outre les réactions secondaires suivantes s'observent fréquemment : formation de *polymères* du composé dihydrogéné, en particulier de dimères ; formation de *complexes boriques* d'un des produits de réduction, non décomposables par les acides et les alcalis ; *libération de la base* correspondant au sel quaternaire de départ (Ex. pyridine).

Envisageons successivement l'influence de divers facteurs sur le cours de la réduction des sels de pyridinium quaternaires par BH_4K :

1^o Conditions opératoires :

Lorsque l'obtention du *dérivé tétrahydrogéné* est possible, une réduction effectuée en milieu fortement alcalin et à froid favorise la formation du *dérivé dihydrogéné* ; tandis qu'en milieu peu basique et à chaud on obtient principalement ou exclusivement le composé *tétrahydrogéné*. Le facteur temps et la fraîcheur des réactifs ont parfois une grosse influence sur le cours de la réduction.

2^o Allongement de la chaîne carbonée fixée sur l'azote.

Plus la chaîne carbonée est longue, plus l'inertie de la molécule est grande. La stabilité de la semiquinone augmente ; en conséquence les rendements en *dérivé tétrahydrogéné* décroissent, et la formation de complexes et de polymères du *dérivé dihydrogéné* devient de plus en plus importante. Pour les trois

premiers termes (C_1 à C_3) la stabilité du radical libre est pratiquement négligeable en milieu dilué. Seules les pertes par volatilisation empêchent la récupération intégrale du dérivé tétrahydrogéné formé en quantité théorique.

3° *Ramification de la chaîne fixée sur l'azote.*

La stabilité de la semiquinone diminue lorsque la chaîne fixée sur l'azote est ramifiée ; la formation de polymères et de complexes décroît et il est souvent difficile d'isoler le dérivé dihydrogéné. Cependant les rendements en tétrahydropyridine ne sont pas systématiquement augmentés pour les isomères les plus ramifiés ; on observe en effet corrélativement la formation de pyridine. Cette dégradation des sels de pyridinium quaternaires s'accroît avec la ramification de la chaîne ; faible pour les dérivés primaires (Ex. bromure d'isobutylpyridinium), elle est importante pour l'iodure de *sec*-butylpyridinium, et pratiquement exclusive pour l'iodure de *tertiobutylpyridinium*.

4° *Double liaisons dans la chaîne fixée sur l'azote.*

On ne peut déduire du seul cas que nous ayons étudié des règles précises ; toutefois la semiquinone du dérivé allylique semble plus stable que celle du composé saturé correspondant.

5° *Chaînes glucosidiques fixées sur l'azote.*

Les radicaux dérivés des sucres orientent la réaction vers la formation prépondérante du dérivé dihydrogéné, qui est dans ce cas d'une surprenante stabilité (1).

6° *Substitutions en position 3 dans le noyau.*

a) Les groupements $-CH_3$ et amine tertiaire en position 3 augmentent considérablement l'instabilité du radical libre intermédiaire. La coloration transitoire est très fugace ; il ne se forme presque pas de résines ; on ne peut isoler le dérivé dihydrogéné, et les rendements en dérivé tétrahydrogéné sont excellents.

b) Au contraire, les fonctions dérivées des acides ($-COONa$, $-COOCH_3$, $-CONH_2$) stabilisent les semiquinones. Nous avons signalé la formation abondante de polymères ($-CONH_2$) ou de complexes ($-COOCH_3$).

(1) Il est probable que dans ce cas le radical libre intermédiaire est réduit en dérivé paradihydrogéné très stable. PULLMAN, SAN PIETRO et COLOWICK ont tout récemment démontré qu'il en était ainsi dans le cas des codéhydrases (64), et il y a beaucoup de chances pour que les autres sels de glucosidylpyridinium aient un comportement analogue, d'où la réduction apparemment anormale de ces dérivés (voir aussi note 1, p. 49).

7° Anion salifiant :

Plus le poids atomique de l'ion halogéné salifiant l'hydroxyde de pyridinium quaternaire est élevé, plus la réduction est ralentie. Aussi la quantité de dérivé dihydrogéné et de polymères formée a-t-elle tendance à croître des chlorures aux iodures ; mais par contre, ces derniers se décomposent avec libération de pyridine plus difficilement que les bromures et les chlorures correspondants.

MÉCANISME DE LA RÉDUCTION DES SELS QUATERNAIRES DE PYRIDINIUM PAR BH_4K .

Dans ce qui précède, nous avons attribué un grand rôle à la formation intermédiaire du radical libre. Il ne s'agit pas là d'une simple hypothèse, mais d'une constatation expérimentale, puisqu'*on voit* la semiquinone prendre naissance et se détruire. L'existence de ce radical libre explique sans aucun doute la formation de polymères (voir en particulier MUMM, 49). Il est fort possible que ce radical soit stabilisé à l'état de complexe avec BH_4K , puisque le dégagement gazeux ne survient qu'au moment de la décoloration.

D'autre part, un sel de pyridinium quaternaire en solution alcaline très concentrée se colore en brun ; dans cette réaction l'*o*-dihydropyridine correspondante prend naissance peu à peu, *même en l'absence de* BH_4K . Ce fait expérimental est en accord avec les observations de HOFMANN (23, 24). Il y a donc sans nul doute dismutation de la pseudobase tautomère de l'hydroxyde quaternaire en pyridone-2 (14) et en dihydropyridine, ou plutôt en radical libre correspondant. Or les borohydrures alcalins réduisent très facilement les cétones en alcools. Le rôle de BH_4K dans la réaction étudiée serait de ramener la pyridone formée à l'état de carbinol, dismuté de nouveau, et ainsi de suite jusqu'à disparition totale de la base quaternaire aux dépens du radical libre qui évolue dans l'un des sens indiqué plus haut.

Un mécanisme similaire permet d'ailleurs d'expliquer la formation de tétrahydropyridine : il y aurait dismutation de l'*o*-dihydropyridine en dérivé tétrahydrogéné et en hydroxyde de pyridinium quaternaire. Une réaction de ce type a déjà été signalée pour certaines *o*-dihydropyridines très substituées (voir chapitre I (57), et 48). Le borohydrure rendrait la réaction totale

en réduisant la base quaternaire qui prend naissance dans cette oxydo-réduction. Cette théorie a l'avantage d'expliquer la réactivité *d'une seule* des doubles liaisons conjuguées des *o*-dihydropyridines vis-à-vis de BH_4K et de LiAlH_4 .

Enfin il faut mentionner que LiAlH_4 conduit au même résultat que BH_4K , puisque les différences observées doivent surtout être imputées aux conditions dans lesquelles s'effectue la réduction; nous avons montré entre autres l'influence primordiale du chauffage sur le cours de la réaction. Evidemment, avec LiAlH_4 , on ne peut déceler la présence d'un radical libre coloré, mais KARRER a proposé un mécanisme assez voisin pour expliquer la formation d'un dérivé dihydrogéné par l'existence d'un « ylides » intermédiaire (68). L'hydrosulfite doit avoir également une action comparable avec celle de BH_4K , mais l'excès de réactif se fixe fréquemment sur l'*o*-dihydropyridine formée intermédiairement; on obtient des complexes soufrés solubles dans l'eau (29). La réaction est ainsi moins générale et moins fidèle.

CHAPITRE VII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES PROPRIÉTÉS DES TÉTRAHYDRO-1.2-5.6 PYRIDINES

A. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES :

1^o) *Solubilité des tétrahydropyridines-N-substituées.*

Les N-alcoyltétrahydro-1.2-5.6 pyridines que nous avons préparées sont plus solubles dans l'eau à chaud qu'à froid. Les premiers termes sont miscibles à l'eau, mais la solubilité décroît rapidement quand la chaîne carbonée s'allonge.

2^o Nous avons vérifié que les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines pures ne sont pas fluorescentes en lumière de WOOD (Cf. MUMM, 48).

3^o) *Les spectres infra-rouges* (1) de quelques dérivés de cette série ont été effectués, en particulier celui de l'arécoline (voir Chapitre V).

(1) Nous remercions très vivement Mme F. MATHIS, attachée de recherches au C.N.R.S., qui a effectué ces analyses spectrales, et M. le Professeur P. BACHEWITZ qui a bien voulu interpréter les courbes obtenues.

B. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES :

1^o Réactions colorées.

a) La N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine ne donne pas de coloration avec les réactifs suivants : hydroquinone, phénol, chlorhydrate d'aniline ; avec l'acétonitrile, il se forme une coloration brune.

b) Les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines ne donnent pas de réaction positive avec le réactif de NASTJUKOW (voir p. 81), bien qu'elles possèdent une double liaison cyclique.

c) Traitées par le *nitrate d'argent en solution neutre*, elles donnent, à froid, un précipité brun d'oxyde, et, par chauffage, un miroir d'argent.

2^o Action de l'anhydride maléique (voir p. 81).

3^o Action de l'acétaldéhyde sur la N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine.

Les tétrahydro-1.2-3.4 pyridines donnent une réaction compliquée avec ouverture du noyau et nouvelle cyclisation, lorsqu'on les soumet à l'action des aldéhydes et des cétones (36). Aucun phénomène de ce genre n'a été signalé pour les isomères 1.2-5.6 ; toutefois en série tétrahydroquinoléique, on sait que le formaldéhyde réagit sur la kairoline pour donner des produits visqueux non définis (5).

Nous avons fait réagir l'acétaldéhyde anhydre sur la N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine. Il se forme un produit de condensation qui distille sans décomposition, mais le picrate qui en dérive est identique à celui de la tétrahydropyridine originelle. Cette combinaison est donc très labile, puisqu'en fait l'eau et les acides dilués la décomposent ; aussi cette étude n'a pas été poursuivie.

Partie expérimentale : Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et d'un tube à Cl_2Ca , on mélange sous azote 2 g. de N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine et un gros excès (20 cm³) d'acétaldéhyde fraîchement bidistillé (E. 21°). On maintient 12 h. à 25°. Aucune réaction apparente n'a lieu, ce qu'on vérifie par distillation. Le produit de départ ainsi récupéré est mis à nouveau en contact avec 20 cm³ d'acétaldéhyde, durant 36 h. Le mélange jaunit. On distille encore une fois (1). A ce moment on recueille

(1) La distillation intermédiaire du mélange de tétrahydropyridine et d'acétaldéhyde semble nécessaire pour l'amorçage de la réaction. En effet, dans une expérience, on a maintenu le mélange trois jours à 25° : aucune condensation ne s'est produite avant distillation.

un liquide incolore (E. 88°) ; il ne reste dans le ballon que des résines.

La fraction principale, d'odeur agressive, décolore le brome en solution acétique ; c'est un liquide soluble dans l'eau, en donnant une solution fortement alcaline. La formule qui correspond le mieux aux constantes analytiques de ce composé est $C_8H_{17}NO_2$,

calculé pour $C_8H_{17}NO_2$: C 60,34 , H 10,76 , N 8,80 :

trouvé..... : C 57,44 , H 10,64 , N 8,58 .

C'est donc probablement un produit d'addition monohydraté de la N-méthyltétrahydropyridine $C_6H_{11}N$ (une molécule) et de l'acétaldéhyde (une molécule), ou bien un produit de condensation de ces deux substances avec deux molécules d'eau d'hydratation. Mais le picrate préparé à partir du produit ci-dessus fond, après recristallisation du benzène, à 201°. Il ne donne pas de dépression avec le picrate de la N-méthyltétrahydro-1.2-5.6 pyridine originelle ; ses constantes analytiques s'accordent également avec la formule $C_6H_{11}N$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$;

calculé pour $C_6H_{11}N$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$: C 44,17 , H 4,33 ;

trouvé..... : C 44,02 , H 4,49.

CHAPITRE VIII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS DES *o*-DIHYDROPYRIDINES.

Nous tenons à signaler dans ce court chapitre quelques propriétés des *o*-dihydropyridines N-substituées, observées incidemment au cours de nos recherches et d'une utilité certaine pour la diagnose de ces composés. Ainsi :

I) La coloration rouge cerise intense, plus ou moins fugace, obtenue en dissolvant une *o*-dihydropyridine dans l'*acide acétique*, est très caractéristique.

II) Une solution acidifiée d'*o*-dihydropyridine ne précipite pas sous l'action du *sel de Reinecke*, lorsque le radical fixé sur l'azote est de nature glucosidique* ; il se forme seulement un léger pré-

* Voir note 1, p. 49 et note 1, p. 84.

cipité cailleboté avec les dérivés N-alcoylés ⁽¹⁾. Cette réaction nous a permis de prouver que le « glucoside » de la nicotine (voir Ch. VI, 1^{re} partie) avait été effectivement réduit par BH_4K .

III) Sous l'action du *brome en solution acétique*, une *o*-dihydropyridine donne naissance à un précipité jaune. On distingue ainsi les composés dihydrogénés des dérivés tétrahydrogénés correspondants, qui décolorent simplement le réactif.

CHAPITRE IX

SUR LE MÉCANISME DE L'ACTION DES CODÉHYDRASES.

I. — RÉACTION DES COMPOSÉS CARBONYLÉS
AVEC LES *o*-DIHYDROPYRIDINES N- SUBSTITUÉES.

Voir : Ch. SANNIÉ et J. J. PANOUSE, *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1954), **36**, p. 237.

CHAPITRE X

SUR LE MÉCANISME DE L'ACTION DES CODÉHYDRASES.

II. — STRUCTURE DES *o*-DIHYDROPYRIDINES SUBSTITUÉES
EN POSITION 3 DANS LE NOYAU.

Voir : Ch. SANNIÉ et J. J. PANOUSE, *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1954), **36**, p. 247 (avec un addendum, p. 250).

(1) La présence presque constante de polymères et parfois de dérivés tétrahydrogénés, qui précipitent par le sel de Reinecke, peut expliquer dans le cas des *o*-dihydropyridines N-alcoylées la formation du précipité observé.

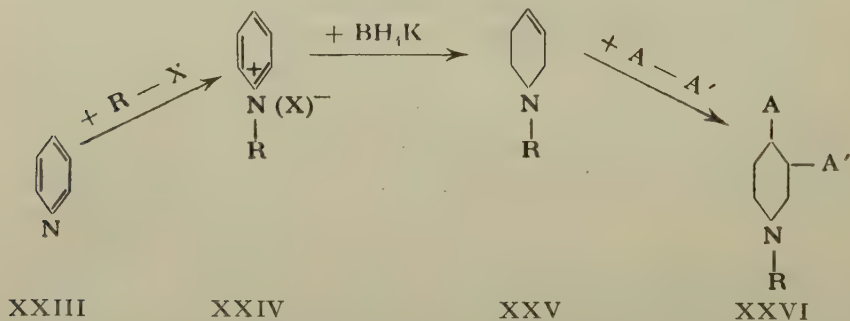
CHAPITRE XI

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE.

Nous avons pu mettre au point une méthode de préparation des tétrahydro-1.2-5.6 pyridines N-substituées par réduction des sels de pyridinium quaternaires correspondants au moyen de borohydrure de potassium. Nous avons préparé ainsi un certain nombre de composés nouveaux, ou difficiles à obtenir par synthèse jusqu'à ce jour. Entre autres, la réduction des iodométhylates de l'acide nicotinique et de son ester méthylique a conduit à l'*arécidine* et à l'*arécoline*. Cette dernière a été identifiée, en particulier par comparaison de son spectre infra-rouge avec celui de l'arécoline retirée de la noix d'arec.

La méthode de réduction par le borohydrure de potassium que nous avons étudiée, peut être appliquée à des sels de pyridinium quaternaires les plus variés; cela permet d'envisager la préparation d'un grand nombre de tétrahydro-1.2-5,6 pyridines avec des rendements corrects et une grande simplicité dans les conditions opératoires.

De plus l'addition de divers composés sur la double liaison en 3.4 de ces pipéridéines est possible; des pipéridines substituées en 1.3.4 se forment dans cette réaction. On peut envisager une synthèse élégante de ces dernières à partir d'un composé à noyau pyridinique d'après le schéma suivant :



Nous avons vu également que la réduction par BH_4K des sels de pyridinium quaternaires donnait naissance dans certaines

conditions aux *o*-dihydropyridines N-substituées (1) ; mais celles-ci sont très instables et leur isolement à l'état de pureté est souvent très difficile. Néanmoins les composés de ce type donnent des réactions intéressantes. Entre autres ils se combinent avec l'acétaldéhyde. La formule développée des produits formés par élimination d'une molécule d'eau à partir d'une molécule de chacun des deux corps en présence n'a pu être déterminée (2). Cette condensation des dihydropyridines présente toutefois un intérêt certain par ses incidences biologiques. Nous avons envisagé le rôle intermédiaire que doit jouer cette réaction dans les derniers stades de la fermentation alcoolique et dans la synthèse *in vivo* des acides dicarboxyliques et tricarboxyliques (voir à ce sujet : 66, 67).

Enfin, si dans nos recherches nous avons exclusivement traité par le borohydrure de potassium des sels de pyridinium quaternaires, ce réactif attaque aussi d'autres sels quaternaires hétérocycliques pour donner les dérivés hydrogénés correspondants. Cette étude a été poursuivie dans le laboratoire de M. le professeur Ch. SANNIÉ par M. R. TOROSSIAN. Celui-ci a réduit avec succès plusieurs sels quaternaires dérivés de la quinoléine, de l'isoquinoléine, du benzothiazole, du benzimidazole et du benzoxazole. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications (72, 73), et d'une thèse de Doctorat-ès-Sciences (74). De même, aux U. S. A., W. M. WHALEY et C. N. ROBINSON (78) et surtout B. WITKOP et ses collaborateurs (80,81) ont réduit avec succès par BH_4Na plusieurs sels quaternaires d'alcaloïdes à noyaux pyridiniques condensés (Ex. : iodométhylate de sempervirine).

(1) Mais aussi parfois aux *p*-dihydropyridines ; voir (67) et note 1, p. 49.

(2) Voir toutefois note 1, p. 49 et (67).

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

DE LA DEUXIÈME PARTIE

1. M. Ab del AKHER, J. K. HAMILTON et F. SMITH. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 4691.
2. B. BELLEAU et T. F. GALLAGHER. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 4458.
3. A. BINZ. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1909), **42**, 381.
4. F. BLAU. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1893), **26**, 628.
5. J. von BRAUN et E. AUST. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1916), **49**, 501.
6. H. BROCKMANN et H. SCHODDER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1941), **74**, 73.
7. J. G. BURR JR., W. G. BROWN et H. E. HELLER. — *J. amer. chem. Soc.*, (1950), **72**, 2560.
8. S. W. CHAIKIN et W. G. BROWN. — *J. amer. chem. Soc.*, (1949), **71**, 122.
9. R. CHARONNAT, M. et J. V. HARISPE et L. CHEVILLARD. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1948), **15**, 1014.
10. W. CIUSA et G. NEBBIA. — *Gazz. Chim. Italiana*, (1950), **80**, 98.
11. A. L. P. COLL. — *Afinidad*, (1950), **27**, 549.
12. E. A. COULSON et J. I. JONES. — *J. Soc. chem. Ind.*, (1946), **65**, 169.
13. W. G. DAUBEN et J. F. EASTHAM. *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 4463; W. G. DAUBEN, J. F. EASTHAM et R. A. MICHELI. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 4496.
14. H. DECKER. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1892), **25**, 3326.
15. H. DECKER et A. KAUFMANN. — *J. prakt. Chem.*, (1911), **84**, 425.
16. B. EMMERT et P. PARR. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1921), **54**, 3168.
17. E. FISCHER et K. RASKE. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1910), **43**, 1750.
18. K. FREUDENBERG. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1918), **51**, 976.
19. A. N. GINSBURG et A. D. GAVRIKOVA. — *Biokhymya*, (1947), **12**, 406.
20. R. HARLAN et R. M. HIXON. — *J. amer. chem. Soc.*, (1930), **52**, 3385.
21. L. J. HAYNES et A. R. TODD. — *J. Chem. Soc.*, **1950**, 303.
22. H. HEYMANN et L. F. FIESER. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 5252.
23. A. W. HOFMANN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1881), **14**, 1497.
24. A. W. HOFMANN. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1884), **17**, 1908.
25. E. JAHNS. — *Arch. d. Pharm.*, (1891), **229**, 669.
26. J. I. JONES. — *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1392.
27. P. KARRER. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1950), **17**, 907.
28. P. KARRER et F. BLUMER. — *Helv. Chim. Acta*, (1947), **30**, 1157.

29. P. KARRER, F. W. KAHNT, R. EPSTEIN, W. JAFFÉ et T. ISHII. — *Helv. Chim. Acta*, (1938), **21**, 223.
30. P. KARRER, B. H. RINGIER, J. BÜCHI, H. FRITZSCHE et U. SOLMSEN. — *Helv. Chim. Acta*, (1937), **20**, 55.
31. P. KARRER et H. RUCKSTUHL. — *Helv. Chim. Acta*, (1944), **27**, 1698.
32. P. KARRER, G. SCHWARZENBACH, F. BENZ et U. SOLMSEN. — *Helv. Chim. Acta*, (1936), **19**, 811.
33. G. W. KENNER et M. A. MURRAY. — *J. Chem. Soc.*, **1950**, 406.
34. G. A. KNIGHT et B. D. SHAW. — *J. Chem. Soc.*, **1938**, 682.
35. F. KRÖHNKE. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1935), **68**, 1351.
36. A. LIPP et E. WIDNMANN. — *Ann.*, (1915), **409**, 79.
37. W. LIPPERT. — *Ann.*, (1893), **276**, 181.
38. R. LUKES. — *Collection Trav. chim. Tchech.*, (1947), **12**, 71 ; *Chem. Listy*, (1948), **42**, 51.
39. R. LUKES et J. PLIML. — *Chem. Listy*, (1950), **44**, 297.
40. R. LUKES et J. PLIML. — *Collection Trav. chim. Tchech.*, (1950), **15**, 463.
41. R. LUKES et J. PLIML. — *Collection Trav. chim. Tchech.*, (1950), **15**, 512.
42. E. MAASS. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1905), **38**, 1831.
43. E. MAASS et A. HILDEBRANDT. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1906), **39**, 3697.
44. E. MAASS et K. ZABLINSKI. — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, (1914), **47**, 1164.
45. E. MACOVSKI. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1936), **3**, 498.
46. J. MAHÉ, J. ROLLET et A. WILLEMART. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1949), **16**, 481.
47. M. B. MATHEWS. — *J. biol. Chem.*, (1948), **176**, 229.
48. O. MUMM. — *Ann.*, (1937), **529**, 115.
49. O. MUMM et J. DIEDERISCHEN. — *Ann.*, (1939), **538**, 195.
50. A. NASTJUKOW. — *J. Chim. Phys. Russe*, (1904), **36**, 881.
51. C. R. NOLLER et R. DINSMORE. — *J. amer. chem. Soc.*, (1932), **54**, 1025.
52. R. F. NYSTROM, S. W. CHAIKIN et W. G. BROWN. — *J. amer. chem. Soc.*, (1949), **71**, 3245.
53. J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1949), **16**, 594.
54. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 260.
55. J. J. PANOUSE. — *C. R.*, (1951), **233**, 1200.
56. J. J. PANOUSE. — *Annales Inst. experim. Tabac Bergerac*, (1953), **1**, n° 4, p. 9.
57. J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1953), **20**, D. 53.
58. J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. France*, (1953), **20**, D. 60.
59. R. PAUL, P. BUISSON et N. JOSEPH. — *C. R.*, (1951), **232**, 627.
60. R. PAUL et S. TCHELITCHEFF. — *Bull. Soc. Chim. France*, **1954**, 982.

61. A. PICTET et P. GENEQUAND. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, (1897), **30**, 2117.
62. A. PINNER. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, (1894), **27**, 1053 et 2861.
63. E. A. PRILL et S. M. Mac ELVAIN. — *J. amer. chem. Soc.*, (1953), **55**, 1233.
64. M. E. PULLMAN, A. SAN PIETRO et S. P. COLOWICK. — *J. biol. Chem.*, (1954), **206**, 129.
65. R. R. RENSHAW et R. C. CONN. — *J. amer. chem. Soc.*, (1938), **60**, 745.
66. Ch. SANNIÉ et J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1954), **36**, 237.
67. Ch. SANNIÉ et J. J. PANOUSE. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, (1954), **36**, 247.
68. H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, (1949), **32**, 960.
69. R. S. SHELTON, M. G. VAN CAMPEN, C. H. TILFORD, H. C. LANG, L. NISONGER, F. J. BANDELIN et H. L. RUBENKOENIG. — *J. amer. chem. Soc.*, (1946), **68**, 757.
70. F. SORM. — *Chem. Listy*, (1943), **37**, 112 ; *Collection Trav. chim. Tchec.*, (1948), **13**, 57.
71. E. SPÄTH et G. BOBENBERGER. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, (1944), **77**, 362.
72. R. TOROSSIAN. — *C. R.*, (1952), **235**, 1312.
73. R. TOROSSIAN et Ch. SANNIÉ. — *C. R.*, (1953), **236**, 824.
74. R. TOROSSIAN. — Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1953.
75. P. F. TROWBRIDGE et O. C. DIEHL. — *J. amer. chem. Soc.*, (1897), **19**, 558.
76. S. VERTICALIER et Ch. SANNIÉ. — *Bull. Soc. Chim. France*, **1954**, 234.
77. N. L. WENDLER, HUANG-MINLON et M. TISHLER. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 3818.
78. W. M. WHALEY et C. N. ROBINSON. — *J. amer. chem. Soc.*, (1953), **75**, 2008.
79. R. WILLSTÄTTER. — *Ann.*, (1903), **326**, 23.
80. B. WITKOP. — *J. amer. chem. Soc.*, (1953), **75**, 3361.
81. B. WITKOP et J. B. PATRICK. — *J. amer. chem. Soc.*, (1953), **75**, 4474.
82. A. WOHL et A. JOHNSON. — *Ber. dtsch. chem. Ges.*, (1907), **40**, 4712.
83. M. L. WOLFROM et H. B. WOOD. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 2933.
84. R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER et D. TAUB. — *J. amer. chem. Soc.*, (1951), **73**, 3548 et 4057.

Au cours de ce travail, nous avons isolé les composés suivants, qui n'ont pas encore été décrits à notre connaissance, tout au moins lors de la soutenance de notre Thèse, en 1952 :

(méthyl-1' pyrrolidyl-2')-3 (méthyl-2' hydroxy-2' éthyl)-2 ou -6 pyridine (p. 18).

Reineckate basique de nicotine (p. 29).

Bromhydrate du bromure de tétraacétyl-2.3.4.6. *D*-glucopyranosidyl-1 (méthyl-1' pyrrolidyl-2')-3 pyridinium (pp. 24 et 38).

Direineckate de *D*-glucopyranosidyl-1 (méthyl-1' pyrrolidyl-2')-3 pyridinium (p. 34), et le chlorure correspondant, stable en solution aqueuse seulement.

Picrate de la dibromo-3.4 méthyl-1 pipéridine (p. 60).

Ethyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants.

n-propyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants.

Isopropyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants.

n-butyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, et picrate correspondant.

Isobutyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, et picrate correspondant.

(Méthyl-1' propyl)-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants.

Isoamyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants.

n-octyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, et picrate correspondant.

Allyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants (note 1, p. 96).

Toutes les tétrahydropyridines placées dans l'accolade précédente sont décrites dans les tableaux I et II, pp. 64 et 65.

Trihydrate du dimère de l'isoamyl-1 dihydropyridine (p. 67 et note 1, p. 96).

Diméthyl-1.3 ou -1.5 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, picrate et iodométhylate correspondants (p. 70).

(Diméthylamino-4' butène-2')-3 (ou -5) méthyl-1 tétrahydro-1.2-5.6 pyridine, dichlorhydrate, diiodométhylate et direineckate correspondants (pp. 80 et 82, et note 1 p. 96).

- $\left\{ \begin{array}{l} n\text{-propyl-1 } o\text{-dihydropyridine.} \\ n\text{-butyl-1 } o\text{-dihydropyridine (2).} \\ \text{Isobutyl-1 } o\text{-dihydropyridine (2).} \\ (\text{Méthyl-1' propyl})\text{-1 } o\text{-dihydropyridine.} \\ n\text{-octyl-1 } o\text{-dihydropyridine.} \\ \text{Allyl-1 } o\text{-dihydropyridine (2).} \end{array} \right.$

Toutes les dihydropyridines placées dans l'accolade ci-dessus sont décrites dans le tableau III, p. 66.

Produit de condensation entre l'acétaldéhyde et la méthyl-1 tétra-hydro-1.2-5.6 pyridine [p. 88 et note (1)].

Produit de condensation entre l'acétaldéhyde et la tétraacétyl-2.3.4.6 *D*-glucopyranosidyl-1 dihydropyridine (Reineckate) [voir (66) et (1)].

(1) Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer avec certitude la structure développée exacte de ces composés.

(2) Ces *o*-dihydropyridines *N*-substituées n'ont pu être entièrement privées de polymères et de dérivés tétrahydrogénés correspondants.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
PREMIÈRE PARTIE. — COMBINAISONS GLUCOSIDIQUES DE LA NICOTINE.	
Introduction	11
Chapitre I : La « tabacine » de BARBIERI.....	13
Chapitre II : Combinaisons glucosidiques synthétique, de la nicotine. Essais préliminaires.....	16
Chapitre III : Combinaisons de la nicotine avec l'acétobromo- glucose	20
Chapitre IV : Etude des reineckates de nicotine et de pyridine.	25
Chapitre V : Purification par voie chimique de la combinaison glucosidique de la nicotine. — Isolement du dérivé désa- cétyle.....	30
Chapitre VI : Structure des combinaisons glucosidiques de la nicotine.....	35
Chapitre VII : Résumé et Conclusion.....	42
Index bibliographique de la première partie.....	44
DEUXIÈME PARTIE, — LES <i>o</i> -DIHYDROPYRIDINES ET LES TÉTRA- HYDRO-1.2-5.6 PYRIDINES N-SUBSTITUÉES.	
Introduction.....	49
Chapitre I : Les <i>o</i> -dihydropyridines.....	53
Chapitre II : Les tétrahydro-1.2-5.6 pyridines (ou Δ 3,4 pipé- ridéines)	53
Chapitre III : Réduction des sels de pyridinium quaternaires. — Essais préliminaires.....	53
Chapitre IV : Réduction par BH_4K et $LiAlH_4$ des sels de pyridinium quaternaires non substitués dans le noyau..	58
Chapitre V : Réduction par BH_4K (et $LiAlH_4$) des sels de pyridinium quaternaires substitués en position 3 dans le noyau. — Synthèse des alcaloïdes de la noix d'arec.....	70
Chapitre VI : Discussion des résultats obtenus dans les chapitres IV et V.....	82

Chapitre VII : Contribution à l'étude des propriétés des tétra- hydro-1.2-5.6 pyridines.....	86
Chapitre VIII : Contribution à l'étude des propriétés des <i>o</i> -dihydropyridines.....	88
Chapitre IX : Sur le mécanisme de l'action des codéhydrases. — I. — Réaction des composés carbonylés avec les <i>o</i> -dihydro- pyridines.....	89
Chapitre X : Sur le mécanisme de l'action des codéhydrases. — II. — Structure des <i>o</i> -dihydropyridines substituées en position 3 dans le noyau.....	89
Chapitre XI : Résumé et conclusions de la deuxième partie...	90
Index bibliographique de la deuxième partie.....	92
Liste des composés nouveaux préparés au cours de ce travail.....	95

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

CHROMATOGRAPHIE DE PARTAGE SUR PAPIER
DES AMINES ET DES AMINOACIDES.

Vu et approuvé :

Paris, le 24 mai 1952.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET.

Vu

et Permis d'imprimer :

**Le Recteur de l'Académie
de Paris,**

Jean SARRAILH.

BERGERAC
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU SUD-OUEST
(H. TRILAUD ET C^{ie})

